

MAKROANGIOPATHIE BEI SUBKLINISCHEM DIABETES

Peter Karl Rupp

Disbui. München

1987



Aus der III. Medizinischen Abteilung des
Städtischen Krankenhauses München Schwabing
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität München
Chefarzt und Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H. Mehnert
und der Forschergruppe Diabetes e.V.
Gemeinsamer Vorstand: Prof. Dr. H. Mehnert und
Prof. Dr. O. Wieland

MAKROANGIOPATHIE BEI SUBKLINISCHEM DIABETES

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Karl Rupp

aus
München

Jahr

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. M. Haslbeck,
III. Medizinische Abteilung
des Krankenhauses München
Schwabing

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. H. Mehnert,
III. Medizinische Abteilung des
Krankenhauses München
Schwabing

Dekan:

Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.87

Makroangiopathie bei subklinischem Diabetes

1.	Einleitung	1
2.	Material und Methodik	3
2.1.	Patienten	3
2.2.	Untersuchungsmethoden und Geräte	3
2.2.1.	Anamnese	3
2.2.2.	Körperliche Untersuchung	4
2.2.2.1.	Allgemeine körperliche Untersuchung	4
2.2.2.2.	Blutdruck	4
2.2.2.3.	Körpergröße und Gewicht	5
2.2.2.4.	Oszillographie	5
2.2.2.5.	Ultraschall-Doppler-Methoden	7
2.2.2.5.1.	Indirekte transkutane Blutdruckmessung peripherer Arterien	7
2.2.2.5.2.	Ultraschall-Doppleruntersuchung hirnversorgender Arterien	8
2.2.3.	Bewertung angiologischer Untersuchungsmethoden	9
2.2.4.	EKG	9
2.2.5.	Laboruntersuchungen	10
2.2.5.1.	HbA ₁	11
2.2.5.2.	Blutglucose	11
2.2.5.3.	Serumlipide	11
2.2.5.4.	Serumkreatinin	12
2.2.5.5.	Serumharnsäure	12
2.2.5.6.	C-Peptid	12
2.2.6.	Statistische Methoden	12
2.2.7.	Datenerfassung	13

3.	Ergebnisse	14
3.1.	Einleitung Ergebnisteil	14
3.1.1.	Definition Makroangiopathie	14
3.1.2.	Definition der Risikofaktoren	14
3.1.3.	Alterstruktur	15
3.1.4.	Gruppeneinteilung	18
3.1.4.1.	Glucosegruppen	18
3.1.4.2.	Altersgruppen	18
3.1.4.3.	Definition der Gruppen I-IV	18
3.1.5.	Geschlechtsverteilung	19
3.1.6.	Struktur der Auswertung	20
3.1.7.	Beschreibung der Reihenfolge der Statistik	20
3.1.7.1.	Basisstatistik	20
3.1.7.2.	Korrelationen	20
3.1.7.3.	ANOVA	22
3.1.7.4.	MANOVA	22
3.1.7.5.	Diskriminanzanalyse	23
3.2.	Vergleich der Gruppen I-IV mit einem Normalkollektiv	
3.2.1.	Gruppe I versus Normalkollektiv (Gruppe V)	23
3.2.2.	Gruppe II versus Normalkollektiv (Gruppe V)	26
3.2.3.	Gruppe III versus Normalkollektiv (Gruppe VI)	28
3.2.4.	Gruppe IV versus Normalkollektiv (Gruppe VI)	30
3.3.	Ergebnisse Gruppe I	33
3.3.1.	Basisstatistik	33
3.3.2.	Korrelationen	36
3.3.3.	ANOVA	39
3.3.3.1.	mit Kovarianzanalyse	39
3.3.3.2.	ohne Kovarianzanalyse	39

3.3.4.	MANOVA	40
3.3.5.	Diskriminanzanalyse	41
3.4.	Ergebnisse Gruppe II	41
3.4.1.	Basisstatistik	41
3.4.2.	Korrelationen	44
3.4.3.	ANOVA	47
3.4.3.1.	mit Kovarianzanalyse	47
3.4.3.2.	ohne Kovarianzanalyse	47
3.4.4.	MANOVA	48
3.4.5.	Diskriminanzanalyse	48
3.5.	Ergebnisse Gruppe III	49
3.5.1.	Basisstatistik	49
3.5.2.	Korrelationen	52
3.5.3.	ANOVA	55
3.5.3.1.	mit Kovarianzanalyse	55
3.5.3.2.	ohne Kovarianzanalyse	55
3.5.4.	MANOVA	56
3.5.5.	Diskriminanzanalyse	56
3.6.	Ergebnisse Gruppe IV	57
3.6.1.	Basisstatistik	57
3.6.2.	Korrelationen	59
3.6.3.	ANOVA	62
3.6.3.1.	mit Kovarianzanalyse	62
3.6.3.2.	ohne Kovarianzanalyse	62
3.6.4.	MANOVA	63
3.6.5.	Diskriminanzanalyse	63
3.7.	Interkorrelationen im Fettstoffwechsel	64

4.	Diskussion	67
4.1.	Besprechung des vorliegenden Schrifttums	67
4.2.	Besprechung eigener Ergebnisse	71
4.2.1.	Alter	74
4.2.2.	Systolischer Blutdruck	76
4.2.3.	Diastolischer Blutdruck	77
4.2.4.	Gewicht	78
4.2.5.	Lipidstoffwechsel	79
4.2.6.	Harnsäure und Kreatinin	81
4.2.7.	Oraler Glucosetoleranztest	82
4.2.8.	C-Peptid	83
4.2.9.	Rauchen	85
5.	Zusammenfassung	86
6.	Literaturverzeichnis	90

1. EINLEITUNG

Diabetiker weisen eine sehr viel höhere Inzidenz von Gefäßkrankungen auf als Stoffwechselgesunde. Dies geht aus zahlreichen klinischen und epidemiologischen Studien hervor (10, 17, 34, 48, 72, 106), wobei das Auftreten einer Arteriosklerose die häufigste Gefäßkomplikation ist (95). Die Arteriosklerose beginnt bei Diabetikern früher, zeigt einen schwereren Verlauf und ist weiter in periphere Gefäßbezirke ausgedehnt (2, 5, 14, 17, 38). Pathogenese und Risikofaktoren sind sowohl bei Diabetikern als auch bei Nichtdiabetikern sehr komplexer Natur (16, 33). Wesentliche morphologische Unterschiede der arteriosklerotischen Läsionen sind nicht vorhanden. Im Vergleich zu Nichtdiabetikern ist die Häufigkeit der Arteriosklerose bei diabetischen Männern etwa doppelt, bei Frauen dreimal so hoch. So zeigte die Framingham Studie (57) mit einem Beobachtungszeitraum von über zwanzig Jahren bei Männern eine etwa doppelt so große, bei Frauen eine drei- bis fünfmal größere Inzidenz von koronarer Herzerkrankung und Myokardinfarkt. Dies konnte durch die anerkannten Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Rauchen und Hyperlipidämie allein nicht erklärt werden, vielmehr stellt der manifeste Diabetes mellitus offenbar einen eigenständigen Risikofaktor dar (55, 57, 72). Etwa 75 Prozent der manifesten Diabetiker sterben an kardiovaskulären Erkrankungen (42, 57, 69, 75, 100, 104), was aus Todesursachenstatistiken und Autopsiestudien (4, 22, 35, 60, 63, 68) klar hervorgeht. Diabetiker haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein unge-

fähr fünfzehnmal größeres Risiko einer Amputation an den unteren Extremitäten. Mehr als die Hälfte aller nicht traumatisch bedingten Amputationen werden heute bei Diabetikern durchgeführt.

Allerdings beschäftigen sich nur wenige Studien mit der Frage, ob bereits ein subklinischer Diabetes (impaired glucose tolerance bzw. IGT) zu einer vorzeitigen Arteriosklerose führt (4, 20a, 23, 30, 32, 40, 42, 55, 72, 74, 80, 84, 94, 96). So haben prospektive Studien gezeigt, daß auch beim subklinischen Diabetes ein gegenüber Nichtdiabetikern zwei- bis dreimal so großes Risiko einer späteren Arteriosklerose mit einer entsprechend erhöhten Mortalität besteht (32, 40, 55, 80). Andere Untersuchungen wiederum sehen keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen gestörter Glucosetoleranz und Makroangiopathie (20a, 23, 30, 42, 72, 74, 84, 94, 96). Ziel dieser Studie war es daher, anhand eines entsprechenden Patientenkollektivs diese Fragestellung zu untersuchen. Die enorme Bedeutung wird ersichtlich, wenn man bedenkt, daß nach neuesten Erhebungen in den USA die Prävalenz des subklinischen Diabetes bei 11.2% liegt (39). Der rechtzeitigen Diagnosestellung und der frühzeitigen Einleitung einer geeigneten Therapie kommt damit hohe präventivmedizinische Bedeutung zu.

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1. Patienten

Insgesamt wurden 123 Patienten mit einem subklinischen Diabetes statistisch ausgewertet. Als Vergleich dienten 78 unausgewählte Patienten mit normaler Glucosetoleranz.

Es wurde jeweils ein oraler Glucosetoleranztest durchgeführt, eine Anamnese und ein angiologischer Befund erhoben, sowie elf weitere Risikofaktoren der Arteriosklerose erfaßt (vgl. Abschnitt 2.2.). Bei 46 Patienten wurde in den Jahren 1970/71 ambulant oder stationär ein pathologischer oraler Glucosetoleranztest festgestellt und 1982 bei einer Nachuntersuchung wiederum bestätigt. 155 Patienten wurden 1984 angiologisch und bezüglich ihrer Stoffwechselsituation untersucht. Die Erhebungen erfolgten nach dem gleichen Muster, so daß beide Kollektive zusammen betrachtet werden konnten. Insgesamt standen somit $n=201$ Patienten zur Auswertung zur Verfügung, davon 23% aus einer Längsschnitt- und 77% aus einer Querschnittuntersuchung.

2.2. Untersuchungsmethoden und Geräte

2.2.1. Anamnese

Die Fragen orientierten sich an den "Cardiovascular Survey Methods" von G.A. Rose und H.L. Blackburn (108). Dieser Teil des Fragenkatalogs wird in internationalen Studien häufig verwendet und ist standardisiert und validisiert.



Die Fragen wurden von den untersuchenden Ärzten wie gedruckt gestellt; 30 Minuten wurden dabei nicht überschritten.

2.2.2. Körperliche Untersuchung

2.2.2.1. Allgemeine körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung wurde am liegenden Patienten vorgenommen. Besonders sorgfältig wurden die Arterienpulse getastet und über A. carotis, A. brachialis, A. femoralis und A. poplitea auskultiert, wobei eine Kompression durch das Stethoskop vermieden wurde.

2.2.2.2. Blutdruck

Die Messung des Blutdrucks erfolgte nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung nach fünf Minuten entspannten Liegens. Es wurden jeweils drei Messungen vorgenommen, wobei nur der niedrigste Wert berücksichtigt wurde. Verwendet wurden 13cm breite Manschetten der Fa. Erka mit geeichten Tonometern, jegliche einschnürende Bekleidung am Oberarm mußte entfernt werden. Die Manschette wurde schnell über den palpatorischen Druck der A. radialis aufgeblasen, der Druck mit einer Geschwindigkeit von 2mm/s abgelassen. Als systolischer Blutdruck wurde das erste Auftreten von Pulssignalen angenommen, als diastolischer der Punkt der deutlichen Qualitätsänderung der klopfenden Pulssignale (Phase IV der Blutdruckmessung).

2.2.2.3. Körpergröße und Gewicht

Die Körpergröße wurde ohne Schuhe, das Gewicht ohne Jacke und Schuhe registriert. Jeder Patient wurde nach vorgeannten Kriterien gewogen und gemessen. Als Idealgewicht wurde der Brocaindex (Körpergröße minus 100) minus 10% bei Männern und minus 15% bei Frauen definiert.

2.2.2.4. Oszillographie

Zur genauen Beurteilung der Durchblutung der unteren Extremitäten wurde ein elektronisches Oszillogramm angefertigt. Dies ist ein sensibles Verfahren zum Nachweis von Strömungshindernissen bei obliterierenden Gefäßprozessen der Extremitäten. Durch die Pulswelle verursachte Volumenschwankungen der von der Manschette umschlossenen Gefäßabschnitte werden in Luftsoszillationen umgewandelt und auf einem Papierstreifen ausgedruckt. Verwendet wurde ein Infratron Pulsoszillograph der Fa. Boucke - Brecht vom Typ Os 22, wobei 3 verschiedene Untersuchungsverfahren durchgeführt wurden:

1. Symmetrische synchrone Messungen rechts - und linksseitig bei kontinuierlich fallendem Manschettendruck (sog. Spindeloszillogramm), wobei die Manschetten am distalen Oberschenkel, proximalen Unterschenkel und 1 cm oberhalb der Knöchel angelegt wurden.

2. Symmetrische synchrone Messungen bei konstantem Manschettendruck (zum Erhalt der Volumenpulse).

3. Oszillographie vor und nach Belastungstest. Hier wurden die Spindeloszillogramme vor, 30 sec., 1 min. und 2 min. nach 30 Zehenständen innerhalb einer halben Minute angefertigt. (In einem Gebiet, dessen Durchblutung gestört ist, verringern sich Blutdruckamplitude und poststenotischer Blutdruck nach Belastung). Dabei können vor allem in Ruhe noch kompensierte Stenosen erkannt werden. Bei der Beurteilung der Oszillogramme wurde auf folgendes geachtet:

1. Form des Einzelpulses

- a) Anstiegssteilheit
- b) Dikrotie
- c) Plateaubildung
- d) Zeitwerte

2. Form des Gesamtoszillogramms

- a) Spindelform
- b) Seitendifferenz (z.B. Indexverschiebungen)

3. Bewertung des oszillometrischen Index

(siehe auch "Lehrbuch und Atlas der Angiologie", A. Kappert, Verlag Hans Huber, Bern 1976)

Ein Belastungsoszillogramm wurde als pathologisch eingestuft, wenn eine Minute nach Belastungsende der oszillometrische Index noch deutlich vermindert war und nach zwei Minuten der Ausgangswert noch nicht wieder erreicht war.

Verschlußstypeneinteilung:

1. Beckenoberschenkeltyp: Ozzillogramme des Oberschenkels verändert, A. poplitea nicht tastbar.
2. Peripherer Typ: Unterschenkeloszillogramme verändert, meist nicht palpable Fußpulse bei normalen Oberschenkelverhältnissen.
3. Mehretagentyp: peripherer Typ plus Strömungsgeräusche über Becken und Oberschenkelarterien.

Die Einteilung der Verschlußstadien erfolgte nach Fontaine:

I Keine Beschwerden, nachweisbare Stenosen

II Claudicatio intermittens

a) Gehstrecke > 250m

b) Gehstrecke < 250m

III Ruheschmerz

IV Nekrosen

2.2.2.5. Ultraschall-Doppler-Methoden

2.2.2.5.1. Indirekte transkutane Blutdruckmessung an den peripheren Arterien

Verwendet wurde ein Ultraschall-Dopplergerät der Fa. Parks Electronics Typ 802a. Die Messungen erfolgten am horizontal liegenden Patienten nach fünfzehnminütiger Ruhezeit durch zwei Untersucher hintereinander. Das Meßprinzip beruht auf der Reflexion von Ultraschall an allen Grenzflächen verschiedenartiger Gewebe. Bewegen sich diese Grenzflächen (Blutkörperchen), ändert sich die Frequenz

des reflektierten Ultraschalls im Vergleich zur Sendefrequenz. Diese Verschiebung wird hörbar gemacht. Die weitere Messung erfolgt analog zur Messung nach Riva Rocci. Die Blutdruckmanschetten wurden beidseits symmetrisch 2 cm oberhalb der Fossa cubitalis sowie an beiden distalen Unterschenkeln 1 cm oberhalb der Knöchel angelegt. Die Messung erfolgte über der A. brachialis, A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior. Aus diesen Werten ergibt sich der sogenannte Dopplerindex als Quotient der Drucke $A. tibialis posterior / A. brachialis$ bzw. $A. dorsalis pedis / A. brachialis$, wobei ein Wert kleiner als 0,95 als pathologisch im Sinne eines Hinweises auf eine arterielle Verschlusskrankheit galt.

2.2.2.5.2. Ultraschall-Doppler-Untersuchung der hirnversorgenden Arterien

Verwendet wurde das bidirektionale Ultraschall-Dopplergesetz der Fa. Delalande mit einem 4 MHz Schallkopf. Ein eindeutiger Verschluss der A. carotis interna lag vor bei fehlendem Dopplersignal über dem Gefäß, sowie einer Strömungsumkehr über A. supratrochlearis und supraorbitalis. Stenosegeräusche wurden von v.Reutern et al. genau beschrieben (62, 85). Strömungsbeschleunigung sowie das Auftreten von Turbulenzen und poststenotischen Amplitudenmodulationen wurden als Kriterien herangezogen. Eine Kompression der A. ophtalmica erhärtete den Verdacht (Amplitudendifferenz, Strömungsumkehr, (85)).

2.2.3. Bewertung der angiologischen Untersuchungsmethoden

Die Kombination von Palpation, Auskultation, elektronischer Oszillographie und Ultraschall-Doppler-Methode erlaubt eine verlässliche Aussage über das Vorliegen einer arteriellen Verschußkrankheit, insbesondere auch über deren Frühstadien. Als grenzwertige arterielle Verschußkrankheit wurde angenommen, wenn Belastungsoszillogramm und Dopplerwerte unterschiedliche Aussagen brachten. Durch die Zusammenschau aller Befunde wurde eine Aussage über Verschußart- und Stadium möglich. Durch die Beschallung der Carotisgabel und der frontoorbitalen Äste der A. ophthalmica wurde eine sichere Diagnose größerer Lumeneinengungen (ab ca. 50%) und deren hämodynamischen Relevanz möglich. Als grenzwertig wurde ein verschärftes akustisches Strömungsgeräusch mit geringem turbulenten Fluß definiert.

2.2.4. EKG

Zusätzlich wurde ein Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen angefertigt (Einthoven I, II, III, Goldberger aVR, aVL, aVF, Wilson V₁-V₆). Die Auswertung erfolgte nach den Whitehall Kriterien (31) des Minnesota Codes (7). Wobei Code I₁₋₃ QRS Komplexe, IV₁₋₄ ST Senkungen, V₁₋₃ T Inversionen oder Abflachungen, VII₁ einen kompletten Linksschenkelblock (LSB) sowie einen kompletten Rechtsschenkelblock (RSB) bezeichnen. Als Gerät wurde der 3-Kanal Cardioscript CS 3100 der Fa. Schwarzer verwendet.

2.2.5. Laboruntersuchungen

Zur Charakterisierung der Stoffwechselsituation wurde ein oraler Glucosetoleranztest mit 100g Oligosaccharidgemisch in 400 ml Flüssigkeit (Dextro-OGT), eine Bestimmung des glycosylierten Hämoglobins (HbA_1), sowie der glycosylierten Serumproteine (GSP), durchgeführt (28). Die Gruppeneinteilung erfolgte nach Definition der WHO, wonach ein Zwei-Stundenblutzuckerwert im oralen Glucosetoleranztest im Kapillarblut zwischen 140 und 199 mg/dl einem subklinischen Diabetes entspricht (107). Um im Frühstadium des Diabetes mellitus die Beziehung zwischen Makroangiopathie und Schweregrad der Stoffwechselstörung zu untersuchen wurden zwei Gruppen definiert: Beim ersten Kollektiv lag der Zwei-Stunden-Blutzuckerwert im oralen Glucosetoleranztest zwischen $140 \leq x \leq 199$, beim zweiten in einem Bereich zwischen $140 \leq x \leq 260$. Nach der international gültigen Definition der Weltgesundheitsorganisation sind also auch milde manifeste Diabetiker in diesem zweiten Kollektiv eingeschlossen, wobei keiner der Patienten eine klinische Symptomatik aufwies, bzw. mit Diät, oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt wurde. Der Nüchternblutzucker lag bei allen unter 130 mg/dl (Kapillarblut). Um das kardiovaskuläre Risikoprofil zu vervollständigen wurden eine Reihe von Laboruntersuchungen durchgeführt. Im einzelnen wurden im Serum gemessen: Cholesterin und Triglyceride, HDL-Cholesterin, sowie Harnsäure und Kreatinin. Außerdem wurden nüchtern die C-Peptidspiegel zur

Erfassung einer endogenen Hyperinsulinämie bestimmt. Die Blutentnahmen erfolgten am 10-14 Stunden nüchternen Patienten. Mit Ausnahme des HbA₁ wurden alle Laboruntersuchungen mit klinisch-chemischen Routinemethoden durchgeführt.

2.2.5.1. HbA₁

Der Nachweis wurde nach der kolorimetrischen Methode von Flückiger und Winterhalter durchgeführt. (28)

2.2.5.2. Blutglucose

Blutglucose wurde nüchtern und in halbstündigen Abständen über zwei Stunden aus Kapillarblut nach Enteiweißung mit der Hexokinase-Methode bestimmt (Gluco-quant [®] Boehringer (89)).

2.2.5.3. Serumlipide

Serumlipide wurden enzymatisch in Halbmikrotechnik bestimmt.

Cholesterin: CHOD-PAP-Methode (Boehringer Testkombination) (86, 99)

Triglyceride: Enzymatische Bestimmung nach Kreutz/Eggstein (101).

HDL-Cholesterin: nach Fällung der Lipoproteine durch Phosphorwolframsäure und Magnesiumchlorid Bestimmung von HDL-Cholesterin nach CHOD-PAP Methode (65).

2.2.5.4. Serumkreatinin

Die Messung von Kreatinin erfolgte nach Enteiweißung nach der Methode von Jaffe (Boehringer Testkombination) (92).

2.2.5.5. Serumharnsäure

Die Serumharnsäure wurde nach der Urease Katalase Farbreaktion (Boehringer Testkombination Urica quant [®]) bestimmt (56).

2.2.5.6. Serum C-Peptidspiegel

C-Peptid wurde radioimmunologisch nach Heding ermittelt (43).

2.2.6. Statistische Methoden

Alle statistischen Berechnungen wurden in Zusammenarbeit mit dem Leibniz Rechenzentrum der Bayerischen Akademie der Wissenschaften durchgeführt. Neben der Basisstatistik und Berechnung der Häufigkeiten und Mittelwerte wurde der Student's t-Test, der Man-Whitney und Wilcoxon Rank Sum W. Test, Cross-tables, Chi-Quadrat Analysen, Univarianz- und Multivarianzanalysen durchgeführt (SPSS ANOVA und MANOVA Programm (15)). Nur Patienten mit einem kompletten Datensatz konnten hierbei untersucht werden. Da das Lebensalter einen der wichtigsten Beeinflussungsfaktoren darstellt, wurde es als Kovariate betrachtet, d.h. sein Einfluß durch lineare Regression abgezogen (Univarianzanalyse). Bei der

Multivarianzanalyse wird prinzipiell genauso verfahren, nur wird hierbei der Einfluß aller Risikofaktoren subtrahiert. Die Tatsache, daß bei SPSS MANOVA und ANOVA nur komplette Datensätze ausgewertet werden können und die hinreichend bekannte Schwierigkeit alle Untersuchungsparameter aller Patienten erfassen zu können, erklärt die zum Teil differierenden n-Zahlen. Eine Diskriminanzanalyse determinierte die Variablen, die am besten die zu vergleichenden Gruppen trennen konnten. Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten ergibt einen Überblick über das Ausmaß der linearen Abhängigkeit der Variablen voneinander.

2.2.7. Datenerfassung

Alle Befunde wurden standardisiert kodiert und auf Lochkarten übertragen. Die Berechnungen erfolgten erst nach mehrfachen Kontrollen, Plausibilitäts- und Richtigkeitsprüfungen.

3. ERGEBNISSE

3.1. Einleitung Ergebnisteil

Um die Übersichtlichkeit zu wahren, ist es notwendig, einige Begriffe bzw. Gruppenzusammensetzungen zu definieren und die logische Abfolge der Auswertung kurz darzulegen.

3.1.1. Definition der Makroangiopathie

Um den Einfluß einer pathologischen Glucosetoleranz auf das Risiko der Entwicklung einer Gefäßerkrankung zu erfassen, wurden zwei Gruppen mit Makroangiopathie und ohne Makroangiopathie gebildet. Das Vorliegen einer Makroangiopathie wurde angenommen, wenn entweder ein pathologisches EKG, eine arterielle Verschlusskrankheit oder eine Carotisstenose vorlag (vgl. 2.2.3. und 2.2.4.). Der Gruppe ohne Makroangiopathie wurde zugeteilt, wer weder ein krankhaft verändertes EKG, eine arterielle Verschlusskrankheit noch eine Carotisstenose vorwies.

3.1.2. Definition der Risikofaktoren

Da die Entwicklung einer Makroangiopathie ein multifaktorielles Geschehen ist, müssen zur Beurteilung der Wertigkeit eines Faktors noch möglichst viele der anderen Ursachen miterfaßt werden. So wurden außer dem Zweistunden-Blutzuckerwert im oralen Glucosetoleranztest (OGTT) zur Beurteilung der Kohlenhydratstoffwechsellaage noch 11 weitere erwiesene oder mögliche Risikofaktoren der

Makroangiopathie miterfaßt.

Diese waren im einzelnen:

- Alter (siehe auch 3.1.3.)
- systolischer Blutdruck (RR syst.)
- diastolischer Blutdruck (RR diast.)
- Prozentgewicht nach Broca (%-Broca)
- Cholesterin (Chol)
- HDL-Cholesterin (HDL)
- Triglyceride (TG)
- Kreatinin (Kreat.)
- Harnsäure (HS)
- C-Peptid (CP)
- Rauchen
(vgl. auch 2.2.5.)

Raucher bzw. Nichtraucher wurden wie folgt definiert:

- jetzt Raucher: mehr als 5 Zigaretten über mindestens 1 Jahr
- früher Raucher: früher mehr als 5 Zigaretten über mindestens 1 Jahr
- nie Raucher

3.1.3. Altersstruktur

Da das Alter per se einer der Hauptrisikofaktoren einer Makroangiopathie ist, ist es sinnvoll, das Patientenkollektiv in seiner Altersstruktur zu analysieren.

Tabelle 1: Makroangiopathie in den einzelnen Altersdekaden
 (Zeile 1: n-Zahl innerhalb eines Kästchens
 2: Relativprozent der Querreihe
 3: Relativprozent der Längsreihe
 4: Prozent des Gesamtkollektivs

Alter Jahre	1 10-19	2 20-29	3 30-39	4 40-49	5 50-59	6 60-69	7 70-79	8 80-89	
Makro angio pathie	1 8 100.0	3 2.5 100.0	12 10.0 75.0	35 29.2 68.6	36 30.0 55.4	23 19.2 44.2	10 8.3 29.4	0 0 0	120 53.8
nein	4 1.3	1.3	5.4	15.7	16.1	10.3	4.5	0	
Makro angio pathie Ja	0 0 0 0	0 0 0 0	4 3.9 25.9 1.8	16 15.5 31.4 7.2	29 28.2 44.6 13.0	29 28.2 55.8 13.0	24 23.3 70.6 10.8	1 1.0 100.0 0.4	103 46.2
	1 0.4	3 1.3	16 7.2	51 22.9	65 29.1	52 23.3	34 15.2	1 0.4	223 100.0

Der Chi-Quadrat-Test war mit $p < 0.002$ hochsignifikant, d.h. in der Gesamtgruppe Makroangiopathie positiv liegt das Alter signifikant höher als in der Gesamtgruppe Makroangiopathie negativ. Greift man nur die Altersdekaden 5 und 6 heraus (Alter 50-69 Jahre) so ergibt sich folgendes Bild:

Tabelle 2: Makroangiopathie in den Altersdekaden 5 und 6
 (Zeile 1: n-Zahlen eines Kästchens
 2: Relativprozent der Querreihe
 3: Relativprozent der Längsreihe
 4: Prozent des Gesamtkollektivs

Alter	5	6	
Jahre	50-59	60-69	
Makro	36	23	59 (n)
angio	61.0	39.0	50.4 (%)
pathie	55.4	44.2	
nein	30.8	19.7	
Makro	29	29	58 (n)
angio	50.0	50.0	49.6 (%)
pathie	44.6	55.8	
ja	24.8	24.8	
	65	52	117 (n)
	55.6	44.4	100.0 (%)

Der korrigierte Chi-Quadrat Test ergibt $p = 0.31$, das heißt in den Altersdekaden 5 und 6 ist das Alter nicht mehr verschieden. Diese gesonderte Betrachtung der Patienten zwischen 50 und 69 Jahren wurde schon in verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen vorgenommen (52) und erscheint auch hier sinnvoll, zumal sich immerhin 52.5% aller Patienten in diesen Altersklassen befinden.

3.1.4. Gruppeneinteilung

3.1.4. Glucosegruppen

Wie in Abschnitt 2.2.5. bereits aufgeführt, werden nach dem pathologischen Zwei-Stunden-Blutglucosewert x ($x \geq 140$ mg/dl) im oralen Glucosetoleranztest zwei Gruppen unterteilt:

a) $140 \leq x \leq 199$

b) $140 \leq x \leq 260$

3.1.4.2. Altersgruppen

Alle Berechnungen wurden sowohl für alle Altersklassen als auch für die Altersdekaden 5 und 6 (Patientenalter zwischen 50 und 69 Jahre) durchgeführt.

3.1.4.3. Definition der ausgewerteten Gruppen

Es ergaben sich somit sechs verschiedene Gruppen zur Auswertung:

I Alle Altersklassen, $x: 140 \leq x \leq 199$

II Alle Altersklassen, $x: 140 \leq x \leq 260$

III Alter 50-69 Jahre, $x: 140 \leq x \leq 199$

IV Alter 50-69 Jahre, $x: 140 \leq x \leq 260$

V Alle Altersklassen, $x: 0 \leq x \leq 139$

VI Alter 50-69 Jahre, $x: 0 \leq x \leq 139$

3.1.5. Geschlechtsverteilung

In den einzelnen Gruppen ergaben sich folgende Geschlechtsverteilungen:

Tabelle 3: Geschlechtverteilung in den Gruppen I-IV bezogen auf Makroangiopathie ja oder nein

	I		II		III		IV	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Makroangiopathie ja	61.4	38.6	55.9	44.1	58.3	41.7	50.6	50.0
Makroangiopathie nein	60.8	39.2	61.9	39.1	60.0	40.0	57.6	42.4
Signifikanz	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Es zeigte sich für die einzelnen Geschlechter kein signifikanter Unterschied für die Wahrscheinlichkeit eine Makroangiopathie zu haben oder nicht. Deshalb wurde im Weiteren auf eine Differenzierung der Geschlechter verzichtet.

3.1.6. Struktur der Auswertung

Die Struktur der Auswertung, den Ablauf sowie die hierarchische Gliederung der einzelnen Gruppen sind auf Abbildung 1 zu sehen.

Abbildung 1 Struktur der Auswertung

(siehe nächste Seite)

3.1.7. Beschreibung der statistischen Logik

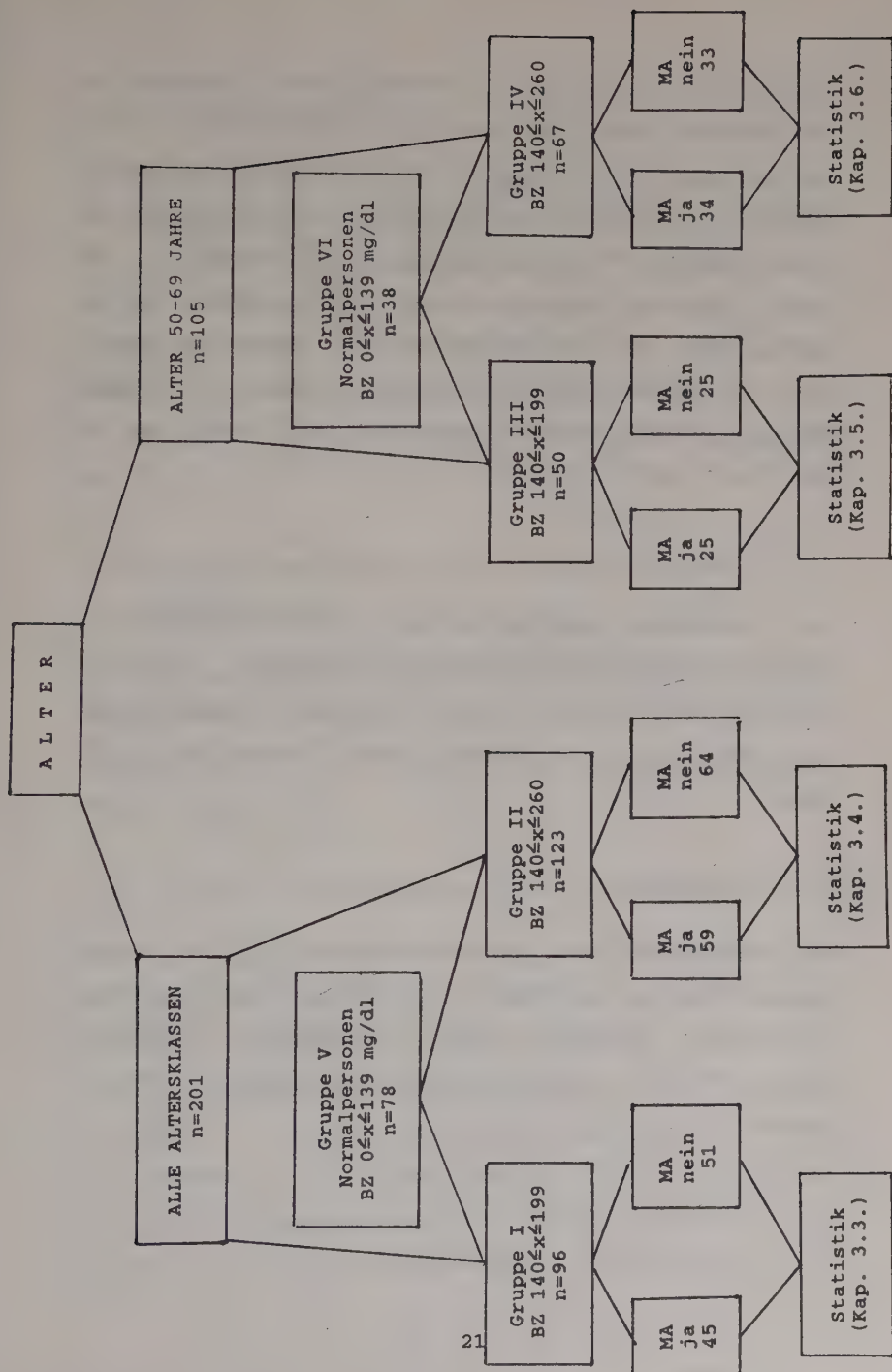
Im folgenden soll die Abfolge der statistischen Auswertung beschrieben werden, wie sie für jede der Gruppen I-IV durchgeführt wurde.

3.1.7.1. Basisstatistik

Hier erfolgte die Berechnung der Mittelwerte ($\bar{X}$) und Standardabweichungen (SEM) sowie der Paarvergleich mittels Students t-Test für kontinuierliche Variable und Cross-tables, Chi-Quadrat Test sowie der Wilcoxon Test für diskontinuierliche Parameter.

3.1.7.2. Korrelationen

Um einen Überblick über den Einfluß der einzelnen Risikofaktoren auf das Vorhandensein einer Makroangiopathie zu bekommen, wurden die jeweiligen Korrelationskoeffizienten berechnet. Für die dichotome Variable Makroangiopathie ja/nein kam der Kendall-Korrelationskoeffizient zur An-



wendung, für alle anderen (kontinuierlichen) Variablen der Spearman-Koeffizient. Der Koeffizient r gibt dabei das Ausmaß der linearen Abhängigkeit der Variablen an, das Signifikanzniveau p die Irrtumswahrscheinlichkeit mit der r von 0 verschieden ist. Es wurde eine Korrelationsmatrix erstellt, die jeweiligen Korrelationskoeffizienten können im Schnittpunkt der betreffenden Variablen abgelesen werden, das Signifikanzniveau p in Klammern darunter. Ein Stern verdeutlicht das 5% Signifikanzniveau, zwei Sterne das 1%, drei Sterne das 0,1% Niveau.

3.1.7.3. ANOVA

Das SPSS-ANOVA Paket (15) erlaubt den Einfluß störender Kovariater durch lineare Regression abzuziehen. Der sogenannte "main effect", hier also der Zwei-Stunden-Blutzuckerwert x im oralen Glucosetoleranztest bleibt übrig.

3.1.7.4. MANOVA

Das SPSS-MANOVA Paket (15) gleicht der ANOVA, nur können anstatt maximal 5 Kovariater ein Vektor aller wichtigen Störfaktoren abgezogen werden. Nur komplette Datensätze können für Uni- und Multivarianzberechnungen verwendet werden.

3.1.7.5. Diskriminanzanalyse

Der standardisierte Diskriminanzkoeffizient determiniert die "Reihenfolge" der Variablen, die am besten die zu vergleichenden Gruppen trennen konnten. Als Signifikanztest wurde das Hotellings' trace criterion gewählt, dessen Robustheit für die vorliegende Fragestellung nachgewiesen wurde (25). Nach diesen Vorbemerkungen werden nun die Ergebnisse in der beschriebenen Reihenfolge zusammengefaßt.

3.2. Vergleich der Gruppen I mit IV mit einem Normalkollektiv

Vor der statistischen Auswertung der einzelnen Gruppen bezüglich der Eigenschaft Makroangiopathie ja oder nein erfolgte zunächst der Vergleich mit einem Normalkollektiv (Gruppen V und VI).

3.2.1. Gruppe I versus Normalkollektiv (Gruppe V)

Vergleicht man das Kollektiv Patienten aller Altersklassen und Blutzucker $140 \leq x \leq 199$ mit einem ebensolchen Normalkollektiv (Zwei-Stunden-Blutzuckerwert x im OGTT $0 \leq x \leq 139$), so sieht man bezüglich des Alters (51.17 Jahre vs 54.98 Jahre, $p < 0.04$), systolischen Blutdrucks (122.4mmHg vs 129.6mmHg, $p < 0.01$), Relativgewichts (116.8% vs 123.8%, $p < 0.02$) sowie natürlich beim Blutzucker (116.5mg/dl vs 161.5mg/dl, $p < 0.000$) signifikante Unterschiede. Eine

deutliche Tendenz zeigt sich beim HDL-Cholesterinspiegel (55.4mg/dl vs 50.4mg/dl, $p < 0.06$). Nicht unterschiedlich sind beide Gruppen hinsichtlich diastolischem Blutdruck (76.7mmHg vs 76.3mmHg), Cholesterin (233.3mg/dl vs 241.5mg/dl), Triglyceriden (177.7mg/dl vs 171.6mg/dl), Kreatinin (0.99mg/dl vs 1.0mg/dl), Harnsäure (5.3mg/dl vs 5.6mg/dl) und C-Peptid (75.9pmol/l vs 82.1pmol/l). Vergleicht man beide Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens einer Makroangiopathie, so sieht man im Chi-Quadrat Test eine Tendenz, jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Tabelle 4/1: Basisstatistik für Gruppe I (Zwei-Stunden-blutzuckerwert x im oralen Glucosetoleranztest $140 \leq x \leq 199$) versus Gruppe V (Normalpersonen x : $0 \leq x \leq 139$), Mittelwerte ($\pm$ SEM), Signifikanz (Student's t-Test)

	Alter (Jahre)	RRsyst. (mmHg)	RRdiast. (mmHg)	Gew.% (%)	Chol. (mg/dl)	TG (mg/dl)
Gruppe I	54.98 ± 1.14	129.6 ± 1.8	76.3 ± 1.1	123.8 ± 2.23	241.5 ± 5.9	171.6 ± 9.8
Gruppe V	51.17 ± 1.44	122.4 ± 2.1	76.7 ± 1.1	116.8 ± 1.97	233.3 ± 5.6	177.7 ± 25.2
Signi- fikanz $p <$	0.04	0.01	n.s.	0.02	n.s.	n.s.

Tabelle 4/2

	HDL (mg/dl)	Kreat. (mg/dl)	HS (mg/dl)	OGTT (mg/dl)	C-Peptid (pmol/l)
Gruppe I	50.4 ±1.7	1.0 ±0.02	5.6 ±0.2	161.5 ±1.6	82.1 ±5.6
Gruppe V	55.4 ±2.1	0.99 ±0.02	5.3 ±0.2	116.5 ±1.8	75.9 ±7.2
Signi- fikanz p<	(0.06)	n.s.	n.s.	0.000	n.s.

Tabelle 5: Makroangiopathie in den Gruppen I und V

Zeile 1: n Zahl eines Kästchens
 Zeile 2: Relativ % der Querseite
 Zeile 3: Relativ % der Längsseite
 Zeile 4: % des Gesamtkollektivs

	Glucose 0-139	Glucose 140-199	
Makro angio pathie nein	51 50.0 65.4 29.3	51 50.0 53.1 29.3	102 (n) 58.6 (%)
Makro angio pathie ja	27 37.5 34.6 15.5	45 62.5 46.9 25.9	72 (n) 41.4 (%)
	78 44.8	96 55.2	174 (n) 100.0 (%)

Chi-Quadrat Test: $p < 0.1$

3.2.2. Gruppe II versus Normalkollektiv (Gruppe V)

Beim Vergleich Gruppe III versus Gruppe V sieht man signifikante Unterschiede im Alter (51.2 Jahre vs 56.6 Jahre, $p < 0.02$), systolischem Blutdruck (122.4mmHg vs 131.2mmHg, $p < 0.02$), Relativgewicht (116.8% vs 123.9%, $p < 0.01$), HDL-Cholesterin (55.2mg/dl vs 50.2mg/dl, $p < 0.05$) und Glucose (116.5mg/dl vs 175.1mg/dl, $p < 0.00$). Keine Unterschiede sah man beim diastolischen Blutdruck (76.7mmHg vs 76.7mmHg), Cholesterin (233.3mg/dl vs 242.5mg/dl), bei den Triglyceriden (177,7mg/dl vs 173,6mg/dl), Kreatinin (0.99mg/dl vs 1.0mg/dl), Harnsäure (5.3mg/dl vs 5.7mg/dl) und C-Peptidspiegel (75.9pmol/l vs 88.3pmol/l) jeweils Gruppe V vs Gruppe II. Im Crosstable sieht man bezüglich der Eigenschaft Makroangiopathie ja oder nein eine deutliche Tendenz (Chi-Quadrat-Test $p < 0.06$), wobei die Gruppe mit normalen Blutzuckern eine geringere Häufigkeit von an Makroangiopathie Erkrankten aufweist.

Tabelle 6/1: Basisstatistik für Gruppe II (Zwei-Stunden Blutzuckerwert x im oralen Glucosetoleranztest $140 \leq x \leq 260$) versus Gruppe V (Normalpersonen, x : $0 \leq x \leq 139$), Mittelwerte ($\pm$ SEM) Signifikanz (Student's t-Test)

	Alter (Jahre)	RRsyst. (mmHg)	RRdiast. (mmHg)	Gew.% (%)	Chol. (mg/dl)	TG (mg/dl)
Gruppe II	56.6 ± 1.0	131.2 ± 1.8	76.7 ± 0.9	123.9 ± 2.0	242.5 ± 5.3	173.6 ± 8.5
Gruppe V	51.2 ± 1.4	122.4 ± 2.1	76.7 ± 1.1	116.8 ± 2.0	233.3 ± 5.6	177.7 ± 25.4
Signi- fikanz $p <$	0.02	0.02	n.s.	0.01	n.s.	n.s.

Tabelle 6/2:

	HDL (mg/dl)	Kreat. (mg/dl)	HS (mg/dl)	OGTT (mg/dl)	C-Peptid (pmol/l)
Gruppe II	50.2 ± 1.5	1.0 ± 0.02	5.7 ± 0.2	175.1 ± 2.7	88.3 ± 5.5
Gruppe V	55.2 ± 2.1	0.99 ± 0.02	5.3 ± 0.2	116.5 ± 1.9	75.9 ± 7.2
Signi- fikanz $p <$	0.05	n.s.	n.s.	0.00	n.s.

Tabelle 7: Makroangiopathie in den Gruppen II und V

	Glucose 0-139	Glucose 140-260	
Makro angio pathie nein	51 44.3 65.4 25.4	64 55.7 52.0 31.8	115 (n) 57.2 (%)
Makro angio pathie ja	27 31.4 34.6 13.4	59 68.6 48.0 29.4	86 (n) 42.8 (%)
	78 38.8	123 61.2	201 (n) 100.0 (%)

Chi-Quadrat Test $p < 0.06$

3.2.3. Gruppe III versus Normalkollektiv (Gruppe VI)

Im Vergleich der alterskorrigierten Gruppen (Alter 50-69) zeigt sich nur noch bei den Blutglucosespiegeln definitionsgemäß ein signifikanter Unterschied (118.8mg/dl vs 162.7mg /dl, $p < 0.00$), eine deutliche Tendenz beim HDL-Cholesterinspiegel (58.9mg/dl vs 52.4mg/dl, $p < 0.06$). Nicht verschieden waren Alter (58.7 Jahre vs 57.9 Jahre), systolischer Blutdruck (125.6mmHg vs 131.5mmHg) und diastolischer Blutdruck (77.8mmHg vs 77.3mmHg), Relativgewicht (119.6% vs 124.9%), Cholesterin (240.7mg/dl vs 253.3mg/dl) Triglyceridspiegel (185.2mg/dl vs 168.4mg/dl), Kreatinin (1.04mg/dl vs 1.01mg/dl), Harnsäure (5.5mg/dl vs

5.7mg/dl) und C-Peptid (93.8pmol/l vs 75.8pmol/l). Auch die Verteilung der Makroangiopathiehäufigkeit zeigte keinen statistischen Unterschied ($p < 0.5$)

Tabelle 8/1: Basisstatistik für Gruppe III (Zwei-Stunden-Blutzuckerwert x im oralen Glucostoleranztest $140 \leq x \leq 199$, Alter 50-69) versus Gruppe VI (Normalpersonen, x : $0 \leq x \leq 139$, Alter 50-69), Mittelwert ($\pm$ SEM); Signifikanz (Student's t-Test)

	Alter (Jahre)	RRsyst. (mmHg)	RRdiast. (mmHg)	Gew.% (%)	Chol. (mg/dl)	TG (mg/dl)
Gruppe III	57.9 ± 0.68	131.5 ± 2.7	77.3 ± 1.43	124.9 ± 3.5	253.3 ± 7.6	168.4 ± 13.3
Gruppe VI	58.7 ± 0.89	125.6 ± 2.9	77.8 ± 1.59	119.6 ± 2.8	240.7 ± 8.2	185.2 ± 48.2
Signi- p< fikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 8/2:

	HDL (mg/dl)	Kreat. (mg/dl)	HS (mg/dl)	OGTT (mg/dl)	C-Peptid (pmol/l)
Gruppe III	52.4 ± 2.4	1.01 ± 0.03	5.7 ± 2.3	162.7 ± 2.3	75.8 ± 7.9
Gruppe VI	58.9 ± 2.6	1.04 ± 0.04	5.5 ± 2.9	118.8 ± 2.3	93.8 ± 12.3
Signi- p< fikanz	(0.06)	n.s.	n.s.	0.00	n.s.

Tabelle 9: Makroangiopathie in den Gruppen III und VI

	Glucose 0-139	Glucose 140-199	
Makro angio pathie nein	22 46.8 57.9 25.0	25 53.2 50.0 28.4	47 (n) 53.4 (%)
Makro angio pathie ja	16 39.0 42.1 18.2	25 61.0 50.0 28.4	41 (n) 46.6 (%)
	38 43.2	50 56.8	88 (n) 100.0 (%)

Chi-Quadrat Test $p < 0.47$

3.2.4. Gruppe IV versus Normalkollektiv (Gruppe VI)

Bei Gruppe IV, d.h. den Patienten mit einem Zwei-Stunden-Blutzuckerwert x im oralen Glucosetoleranztest zwischen $140 \leq x \leq 260$ und Normalpersonen ($0 \leq x \leq 139$) im Alter zwischen 50 und 69 Jahre zeigt sich nur beim systolischen Blutdruck (125.6mmHg vs 134.1mmHg, $p < 0.04$) und im Blutglucosespiegel (118.8mg/dl vs 178.2mg/dl, $p < 0.00$) ein statistischer Unterschied. Nicht verschieden waren Alter (58.7 Jahre vs 58.4 Jahre), diastolischer Blutdruck (77.8mmHg vs 77.6mmHg), Relativgewicht (119.6% vs 124.9%), Cholesterin (240.7mg/dl vs 249.8mg/dl), Triglyceride (185.2mg/dl vs

161.5mg/dl), HDL-Cholesterin (58.9mg/dl vs 53.1mg/dl), Kreatinin (1.04mg/dl vs 1.0mg/dl), Harnsäure (5.5mg/dl vs 5.9mg/dl) und C-Peptid (93.8pmol/l vs 84.2pmol/l). Auch im Crosstable unterschieden sich beide Gruppen bezüglich der Makroangiopathiehäufigkeit nicht.

Tabelle 10/1: Basisstatistik für Gruppe IV (Zwei-Stunden Blutzuckerwert x im oralen Glucosetoleranztest $140 \leq x \leq 260$, Alter 50-69) versus Gruppe VI (Normalpersonen; $x: 0 \leq x \leq 139$, Alter 50-69), Mittelwerte $\pm$ SEM; Signifikanz (Student's t-Test)

	Alter (Jahre)	RRsyst. (mmHg)	RRdiast. (mmHg)	Gew.% (%)	Chol. (mg/dl)	TG (mg/dl)
Gruppe IV	58.4 ± 0.6	134.1 ± 2.7	77.6 ± 1.2	124.9 ± 3.0	249.8 ± 7.0	161.5 ± 10.7
Gruppe VI	58.7 ± 0.9	125.6 ± 2.9	77.8 ± 1.6	119.6 ± 2.8	240.7 ± 8.2	185.2 ± 48.2
Signi- fikanz	n.s.	0.04	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 10/2:

	HDL (mg/dl)	Kreat. (mg/dl)	HS (mg/dl)	OGTT (mg/dl)	C-Peptid (pmol/l)
Gruppe IV	53.1 ±1.9	1.0 ±0.03	5.9 ±0.3	178.2 ±3.8	84.2 ±7.5
Gruppe VI	58.9 ±2.6	1.04 ±0.04	5.5 ±0.3	118.8 ±2.3	93.8 ±12.3
Signi- p< fikanz	n.s.	n.s.	n.s.	0.00	n.s.

Tabelle 11: Makroangiopathie in den Gruppen IV und VI

	Glucose 0-139	Glucose 140-260	
Makro angio pathie nein	22 40.0 57.9 21.0	33 60.0 49.3 31.4	55 (n) 52.4 (%)
Makro angio pathie ja	16 32.0 42.1 15.2	34 68.0 50.7 32.4	50 (n) 47.6 (%)
	38 36.2	67 63.8	105 (n) 100.0 (%)

Chi-Quadratstest $p < 0.4$

Um nun eventuelle feinere Unterschiede herauszuarbeiten, ein Risikoprofil erstellen bzw. die Reihenfolge der Wichtigkeit der einzelnen Risikofaktoren angeben zu können, teilten wir für die folgenden statistischen Berechnungen die Gruppen I bis IV in Makroangiopathie positiv bzw. negativ auf (vgl. auch Abschnitt 3.1.1.) und verfahren wie in Abschnitt 3.1.7. (3.1.7.1. bis 3.1.7.5.) beschrieben.

3.3. Ergebnisse Gruppe I

3.3.1. Basisstatistik

Betrachtet man das Kollektiv von Patienten aller Altersklassen, deren Zwei-Stunden-Blutzuckerwert x im oralen Glucosetoleranztest zwischen 140mg% und 199mg% liegt, so zeigt sich, daß das Alter in der Gruppe ohne Makroangiopathie mit 52.2 Jahren signifikant unter dem der Gruppe mit Makroangiopathie (58.2 Jahre, $p < 0.007$) liegt. Mit 96.81pmol/ml in der Gruppe mit Makroangiopathie vs 69.45pmol/ml in der Gruppe ohne Gefäßschäden unterscheidet sich auch das C-Peptid signifikant ($p < 0.02$). Eine deutliche Tendenz zeigt auch das Kreatinin mit 1.05mg% vs 0.97mg% ($p < 0.08$). Keine Unterschiede zeigten sich bezüglich systolischem Blutdruck (128.04mmHg vs 131.45mmHg), diastolischem Blutdruck (77.11mmHg vs 76.71mmHg), Prozentgewicht (121.86% vs 126%), Cholesterin (235.86mg% vs 248.02mg%), Triglyceride (172.14mg% vs 170.93mg%), HDL-Cholesterin (50.29mg% vs 50.43mg%), Harnsäure (5.36mg% vs

5.79mg%) und OGTT (160.92mg% vs 162.07mg%). (Werte in Klammern jeweils Gruppe ohne Makroangiopathie vs Gruppe mit Makroangiopathie.) Auch bezüglich des Rauchverhaltens zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0.36$).

Tabelle 12/1: Basisstatistik für Gruppe I (Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$)
Signifikanz (Student's t-Test)

	Alter (Jahre)	RRsyst. (mmHg)	RRdiast. (mmHg)	Gew.% (%)	Chol. (mg%)	TG (mg%)
MA nein n=51	52.16 ± 1.61	128.04 ± 2.50	77.11 ± 1.49	121.86 ± 2.96	235.86 ± 8.33	172.14 ± 14.66
MA ja n=45	58.18 ± 1.48	131.45 ± 2.72	76.71 ± 1.64	126.00 ± 3.37	248.02 ± 8.46	170.93 ± 12.72
Signi- p< fikanz	0.007	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 12/2:

	HDL (mg/dl)	Kreat. (mg/dl)	HS (mg/dl)	OGTT (mg/dl)	C-Peptid (pmol/l)
MA nein n=51	50.29 ±2.37	0.97 ±0.03	5.36 ±0.27	160.92 ±2.17	69.45 ±5.63
MA ja n=45	50.43 ±2.33	1.05 ±0.03	5.79 ±0.25	162.07 ±2.34	96.81 ±9.88
Signi- p< fikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0.02

Tabelle 13: Rauchverhalten Gruppe I

	jetzt (1)	früher (2)	nie	
MA nein	19 38.0 48.7 20.7	13 26.0 52.0 13.8	18 36.0 60.0 19.1	50 52.2
MA ja	20 45.5 51.3 21.3	12 27.3 48.0 12.8	12 27.3 40.0 12.8	44 46.8
	39 41.5	25 26.6	30 31.9	94 100

Man Whitney and Wilcoxon Rank Sum W-Test: p=0.36

3.3.2. Korrelationen

Bei der Berechnung der Korrelationskoeffizienten zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen Makroangiopathie und Alter ($r = 0.23$, $p < 0.009$) und Makroangiopathie und C-Peptid ($r = 0.20$, $p < 0.02$). Kein Zusammenhang zeigte sich mit den anderen Risikofaktoren (vgl. Tabelle 14). Bei den übrigen Korrelationen in Gruppe I sahen wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und systolischem Blutdruck ($r = 0.23$, $p < 0.04$), Alter und Cholesterin ($r = 0.26$, $p < 0.01$) und Kreatinin ($r = 0.21$, $p < 0.04$), systolischem und diastolischem Blutdruck ($r = 0.59$, $p < 0.001$), systolischem Blutdruck und Gewicht ($r = 0.22$, $p < 0.04$) und systolischem Blutdruck und OGTT ($r = 0.31$, $p < 0.005$). Der diastolische Blutdruck korrelierte mit dem Gewicht ($r = 0.27$, $p < 0.01$), das Gewicht mit C-Peptid ($r = 0.36$, $p < 0.001$), Cholesterin mit Triglyceriden ($r = 0.26$, $p < 0.01$) und HDL-Cholesterin ($r = 0.43$, $p < 0.001$), Triglyceride mit C-Peptid ($r = 0.20$, $p < 0.05$). Hochsignifikante Korrelationen bestanden auch zwischen Kreatinin und Harnsäure ($r = 0.29$, $p < 0.007$), und Harnsäure und C-Peptid ($r = 0.28$, $p < 0.008$).

Tabelle 14/1: Korrelationskoeffizienten der Risikofaktoren für Makroangiopathie und deren Interkorrelationen in Gruppe I

	Alter (Jahre)	RRsyst. (mmHg)	RRdiast. (mmHg)	Gew.% (%)	Chol. (mg/dl)	TG (mg/dl)
MA	0.23* (0.009)	0.06 (0.05)	0.02 (0.85)	0.08 (0.31)	0.08 (0.37)	0.06* (0.52)
Alter		0.23* (0.04)	0.03 (0.80)	-0.11 (0.28)	0.26** (0.01)	0.05 (0.60)
RRsyst.			0.59*** (0.001)	0.22* (0.04)	0.12 (0.27)	-0.06 (0.59)
RRdiast.				0.27** (0.01)	0.16 (0.14)	0.19 (0.08)
Gew.%					-0.07 (0.53)	0.08 (0.46)
Chol.						0.26** (0.01)

Tabelle 14/2:

	HDL (mg/dl)	Kreat. (mg/dl)	HS (mg/dl)	OGTT (mg/dl)	C-Peptid (pmol/l)
MA	0.01 (0.88)	0.15 (0.09)	0.13 (0.14)	0.03 (0.75)	0.20* (0.02)
Alter	0.09 (0.41)	0.21* (0.04)	0.09 (0.39)	0.19 (0.07)	0.10 (0.32)
RRsyst.	0.03 (0.79)	0.14 (0.23)	0.06 (0.58)	0.31* (0.005)	0.04 (0.73)
RRdiast.	-0.13 (0.24)	0.11 (0.34)	0.07 (0.55)	0.17 (0.12)	0.08 (0.47)
Gew. %	-0.12 (0.26)	0.09 (0.35)	-0.03 (0.79)	0.07 (0.52)	0.36*** (0.001)
Chol.	0.43*** (0.001)	0.14 (0.19)	0.01 (0.90)	0.24* (0.02)	-0.16 (0.13)
TG	-0.24* (0.02)	0.18 (0.09)	0.18 (0.09)	0.13 (0.19)	0.20* (0.05)
HDL		-0.11 (0.28)	-0.18 (0.09)	-0.04 (0.73)	-0.19 (0.06)
Kreat.			0.29** (0.007)	0.14 (0.18)	0.17 (0.10)
HS				-0.04 (0.70)	0.28** (0.008)
OGTT					-0.09 (0.39)

3.3.3. ANOVA

3.3.3.1. ANOVA mit Kovarianzanalyse

Um den Einfluß einer pathologischen Glucosetoleranz auf die Entwicklung einer Makroangiopathie besser beurteilen zu können, führten wir eine Univarianzanalyse durch, wobei der Einfluß fünf ausgewählter Kovariater durch lineare Regression abgezogen wurde. Der Einfluß des Zwei-Stunden-Blutglucosewertes im oralen Glucosetoleranztest war nicht signifikant ("Main effect"). Lediglich der systolische Blutdruck vermochte die Gruppen mit und ohne Makroangiopathie zu trennen.

Tabelle 15: ANOVA mit fünf ausgewählten Kovariaten

Variable	F- Test	p- Wert
Alter	0.23	0.63
RRsyst.	9.05	0.004 ^{***}
RRdiast.	1.38	0.24
Chol.	2.60	0.11
TG	2.06	0.16
Main Effect	0.17	0.68

3.3.3.2. ANOVA ohne Kovarianzanalyse

Da das SPSS-ANOVA Paket maximal fünf Kovariate zuläßt, wurde eine Univarianzanalyse für alle Risikofaktoren ohne Kovariate durchgeführt. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Alter ($F = 11.13$, $p < 0.001$) und C-Peptid ($F = 6.97$, $p < 0.01$), alle anderen Variablen vermochten die beiden Gruppen nicht zu trennen.

Tabelle 16: ANOVA ohne Kovarianzanalyse für Gruppe I

Variable	F-Test	p-Wert
Alter	11.13	0.001***
RRsyst.	0.92	0.34
OGTT	0.07	0.79
RRdiast.	0.04	0.84
Chol.	0.44	0.51
TG	0.01	0.94
% Gewicht	0.25	0.62
HS	0.38	0.54
C-Peptid	6.97	0.01**
HDL- Chol	0.02	0.88
Kreat.	1.18	0.28

3.3.4. MANOVA

Durch die Tatsache, daß nur komplette Datensätze in der MANOVA analysiert werden konnten, verringerte sich die Zahl der auswertbaren Fälle auf 74 (39 Makroangiopathie negativ, 35 Makroangiopathie positiv). Dadurch wurde der Hotelling's Test nicht signifikant.

Tabelle 17: Multivarianzanalyse Gruppe I

	F	p
Hotellings' Trace criterion	1.48	0.16

3.3.5. Diskriminanzanalyse

Die Diskriminanzanalyse erlaubt die Reihenfolge der Wichtigkeit der einzelnen Risikofaktoren anzugeben. In Gruppe I waren dies Alter und C-Peptidspiegel.

Tabelle 18: Standardisierter Diskriminanzkoeffizient
Gruppe I

Variable	Koeffizient
Alter	0.73
C-Peptid	0.58
RRdiast.	-0.27
RRsyst.	0.17
%Gewicht	0.17
Harnsäure	-0.12
OGTT	-0.08
Triglyceride	-0.04
Cholesterin	-0.02
HDL-Chol.	-0.01
Kreatinin	-0.007

3.4. Ergebnisse Gruppe II

3.4.1. Basisstatistik

Erweitert man die Gruppen um Patienten mit einem milden Diabetes mellitus ($140 \leq x \leq 260$), so sieht man ein ähnliches Ergebnis wie in Gruppe I. Auch hier ist das Alter mit 53.3 Jahren in der Gruppe ohne Makroangiopathie vs 60.2 Jahre in der Gruppe mit Gefäßschäden und C-Peptid mit 74.03pmol/ml vs 105.95pmol/ml ($p < 0.000$, bzw. $p < 0.004$)

signifikant niedriger. Eine deutliche Tendenz zeigte sich beim systolischen Blutdruck (128.6mmHg vs 134.9mmHg, $p < 0.08$). Kein Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich beim diastolischen Blutdruck (77.3mmHg vs 76.5mmHg), Prozentgewicht (123% vs 125%), Cholesterin (236.3mg% vs 249.7mg%), Triglyceriden (175.7mg% vs 173.5mg%), HDL-Cholesterin (49.8mg% vs 50.4mg%), Kreatinin (0.99mg% vs 1.02mg%), Harnsäure (5.5mg% vs 6.06mg%) und OGTT (172.9mg% vs 178.7mg%). Auch im Nikotinkonsum war kein Unterschied zwischen den Gruppen zu sehen.

Tabelle 19/1: Basisstatistik für Gruppe II (Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$)
Signifikanz (Student's t-Test)

	Alter (Jahre)	RRsyst. (mmHg)	RRdiast. (mmHg)	Gew.% (%)	Chol. (mg/DL)	TG (mg/DL)
MA nein n=63	53.34 ± 1.43	128.56 ± 2.23	77.31 ± 1.31	123.04 ± 2.70	236.34 ± 7.38	175.67 ± 12.79
MA ja n=60	60.17 ± 1.26	134.89 ± 2.82	76.53 ± 1.52	125.27 ± 2.90	249.71 ± 7.41	173.53 ± 11.07
Signi- p< fikanz	0.000	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 19/2:

	HDL (mg/dl)	Kreat. (mg/dl)	HS (mg/dl)	OGTT (mg/dl)	C-Peptid (pmol/l)
MA nein n=63	49.78 ±2.11	0.99 ±0.03	5.50 ±0.25	172.95 ±3.54	74.03 ±5.97
MA ja n=60	50.41 ±2.11	1.02 ±0.03	6.06 ±0.29	178.67 ±4.26	105.95 ±9.16
Signi- p< fikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0.004

Tabelle 20: Rauchverhalten in den Makroangiopathiegruppen, Gruppe II (Man Whitney and Wilcoxon Rank Sum W Test)

	jetzt (1)	früher (2)	nie (3)	
MA nein	23 36.5 50.0 18.9	20 31.7 52.6 16.4	20 31.7 52.6 16.4	63 51.6
MA ja	23 39.0 50.0 18.9	18 30.5 47.4 14.8	18 30.5 47.4 14.8	59 48.4
	46 37.7	38 31.1	38 31.1	122 166

Man Whitney and Wilcoxon Rank Sum W Test: p= 0.80

3.4.2. Korrelationen

Ein hochsignifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen Makroangiopathie und Alter ($r = 0.25$, $p < 0.001$) und Makroangiopathie und C-Peptid ($r = 0.19$, $p < 0.009$). Alter korrelierte mit systolischem Blutdruck ($r = 0.24$, $p < 0.02$), Cholesterin ($r = 0.21$, $p < 0.02$), Kreatinin ($r = 0.22$, $p < 0.01$) und OGTT ($r = 0.32$, $p < 0.001$). Der systolische Blutdruck hing eng mit dem diastolischen zusammen ($r = 0.53$, $p < 0.001$) und, wie schon in Gruppe I, mit der OGTT ($r = 0.31$, $p < 0.002$). Signifikante Korrelationen bestanden auch zwischen diastolischem Blutdruck und Gewicht ($r = 0.29$, $p < 0.003$), Gewicht und C-Peptid ($r = 0.34$, $p < 0.001$), Cholesterin und Triglyceriden ($r = 0.32$, $p < 0.001$), Cholesterin und HDL-Cholesterin ($r = 0.28$, $p < 0.002$), zwischen Triglyceriden und HDL-Cholesterin ($r = -0.34$, $p < 0.001$), Kreatinin und Harnsäure ($r = 0.33$, $p < 0.001$) sowie zwischen Harnsäure und C-Peptid ($r = 0.28$, $p < 0.003$).

Tabelle 21/1: Korrelationskoeffizienten der Risikofaktoren für Makroangiopathie und deren Interkorrelationen in Gruppe II

	Alter (Jahre)	RRsyst. (mmHg)	RRdiast. (mmHg)	Gew.% (%)	Chol. (mg/dl)	TG (mg/dl)
MA	0.25** (0.001)	0.11 (0.21)	-0.004 (0.97)	0.06 (0.46)	0.09 (0.20)	0.04 (0.56)
Alter		0.24* (0.02)	-0.04 (0.71)	-0.07 (0.42)	0.21* (0.02)	0.11 (0.23)
RRsyst.			0.53*** (0.001)	0.19 (0.06)	0.02 (0.83)	-0.09 (0.33)
RRdiast.				0.29** (0.003)	0.11 (0.26)	0.14 (0.17)
Gew.%					0.04 (0.66)	0.11 (0.22)
Chol.						0.32*** (0.001)

Tabelle 21/2:

	HDL (mg/dl)	Kreat. (mg/dl)	HS (mg/dl)	OGTT (mg/dl)	C-Peptid (pmol/l)
MA	0.006 (0.94)	0.08 (0.34)	0.12 (0.12)	0.06 (0.42)	0.19** (0.009)
Alter	0.01 (0.89)	0.22** (0.01)	0.15 (0.11)	0.32*** (0.001)	0.14 (0.12)
RRsyst.	0.01 (0.92)	0.06 (0.58)	0.09 (0.38)	0.31** (0.002)	0.09 (0.35)
RRdiast.	-0.13 (0.20)	0.04 (0.72)	0.01 (0.90)	0.10 (0.30)	0.12 (0.24)
Gew. %	-0.15 (0.1)	0.07 (0.48)	0.03 (0.74)	0.05 (0.55)	0.34 (0.001)
Chol.	0.28** (0.002)	0.09 (0.29)	0.03 (0.75)	0.15 (0.09)	-0.08 (0.36)
TG	-0.34*** (0.001)	0.14 (0.14)	0.08 (0.38)	0.13 (0.14)	0.16 (0.07)
HDL		-0.16 (0.08)	-0.15 (0.10)	-0.053 (0.56)	-0.13 (0.16)
Kreat.			0.33*** (0.001)	0.09 (0.32)	0.14 (0.13)
HS				0.10 (0.29)	0.28** (0.003)
OGTT					0.09 (0.31)

3.4.3. ANOVA

3.4.3.1. ANOVA mit Kovarianzanalyse

In der Varianzanalyse mit fünf Kovariaten zeigten sich im F-Test signifikante Unterschiede im Alter ($p < 0.03$) und systolischem Blutdruck ($p < 0.003$). Der Zwei-Stunden-Blutzuckerwert im oralen Glucosetoleranztest war nicht verschieden.

Tabelle 22: ANOVA mit fünf ausgewählten Kovarianten

Variable	F-Test	p-Wert
Alter	5.06	0.03*
RRsyst.	9.54	0.003**
RRdiast.	0.57	0.45
Chol.	0.24	0.63
TG	2.26	0.14
Main Effect	0.53	0.47

3.4.3.2. ANOVA ohne Kovarianzanalyse

Unterzieht man die Variablen einer Varianzanalyse ohne den Einfluß Kovarianter zu berücksichtigen, sieht man einen hochsignifikanten Unterschied im Alter ($p < 0.0004$), und C-Peptid ($p < 0.07$), sowie eine deutliche Tendenz beim systolischen Blutdruck. Die anderen Risikofaktoren, insbesondere die Blutglucose konnten die Makroangiopathiegruppen nicht trennen.

Tabelle 23: ANOVA ohne Kovarianzanalyse

Variable	F-Test	p-Wert
Alter	13.46	0.0004***
RRsyst.	3.25	0.07
OGTT	0.76	0.38
RRdiast.	6.02	0.90
Chol.	0.20	0.65
TG	0.001	0.97
%Gewicht	0.13	0.72
HS	1.04	0.31
C-Peptid	11.28	0.001***
HDL	0.01	0.94
Kreat.	0.08	0.78

3.4.4. MANOVA

In der Gruppe II war der Hotelling's-Test mit einem F-Wert von 2.36 ($p < 0.01$) signifikant.

Tabelle 24: Multivarianzanalyse Gruppe II

	F	p
Hotelling's Trace criterion	2.36	0.01

3.4.5. Diskriminanzanalyse

Auch in Gruppe II zeigt sich ein ähnliches Bild wie in Gruppe I. Hier sind Alter, C-Peptid, systolischer Blutdruck und Ergebnis des oralen Glucosetoleranztestes die wichtigsten Risikofaktoren, gefolgt vom diastolischen Blutdruck.

Tabelle 25: Standardisierter Diskriminanzkoeffizient Gruppe II

Variable	Koeffizient
Alter	0.69
C-Peptid	0.68
RRsyst.	-0.42
OGTT	0.42
RRdiast.	0.37
Kreatinin	0.21
Harnsäure	-0.13
%Gewicht	-0.11
HDL-Cholesterin	-0.03
Triglyceride	-0.02
Cholesterin	0.01

3.5. Ergebnisse Gruppe III

3.5.1. Basisstatistik

Da das Alter einer der Hauptrisikofaktoren der Makroangiopathie ist, führten wir alle Berechnungen für die Gruppe der 50-69 jährigen Patienten gesondert durch. In diesem Kollektiv ist im t-Test das Alter für die Gruppen Makroangiopathie ja/nein nicht mehr verschieden (57.3 Jahre vs 58.6 Jahre). Allerdings waren auch alle anderen Variablen statistisch nicht mehr verschieden, eine deutliche Tendenz sah man beim C-Peptid mit 67.16pmol/ml vs 84.75pmol/ml in der Gruppe mit Makroangiopathie. Systolischer Blutdruck mit 130.6mmHg vs 132.6mmHg, diastolischer Blutdruck mit (78.2 vs 76.3mmHg), Gewicht 120.9% vs 129.0%), Cholesterin (254mg% vs 252.5mg%), Triglyceride (173.4mg% vs 163.2mg%), HDL-Cholesterin (52.6mg% vs 52.3mg%), Kreatinin (0.99mg%

vs 1.05%), Harnsäure (5.3mg% vs 6.0mg%) und OGTT mit 164.0mg% vs 161.4mg% zeigten keine Unterschiede.

Auch das Rauchverhalten war in beiden Gruppen identisch ($p=0.76$).

Tabelle 26/1: Basisstatistik für Gruppe III (Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$)
Signifikanz (Student's t-Test)

	Alter (Jahre)	RRsyst. (mmHg)	RRdiast. (mmHg)	Gew.% (%)	Chol. (mg/dl)	TG (mg/dl)
MA nein n=25	57.32 ± 0.99	130.55 ± 3.51	78.18 ± 1.73	120.92 ± 4.17	254.00 ± 8.81	176.36 ± 17.94
MA ja n=25	58.60 ± 0.94	132.63 ± 4.18	76.32 ± 2.38	129.00 ± 5.64	252.54 ± 12.70	163.21 ± 20.07
Signi- fikanz p<	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 26/2:

	HDL (mg/dl)	Kreat. (mg/dl)	HS (mg/dl)	OGTT (mg/dl)	C-Peptid (pmol/l)
MA nein n=25	52.56 ±3.49	0.99 ±0.05	5.33 ±0.37	164.04 ±3.29	67.16 ±6.54
MA ja n=25	52.33 ±3.25	1.05 ±0.03	6.02 ±0.28	161.4 ±3.22	84.75 ±14.59
Signi- p< fikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 27: Rauchverhalten in den Makroangiopathiegruppen, Gruppe III (Man Whitney and Wilcoxon Rank Sum W Test)

	jetzt (1)	früher (2)	nie (3)	
Makro ango pathie nein	10 41.7 50.0 20.8	7 29.2 43.8 14.6	7 29.2 58.3 14.6	24 50.0
Makro ango pathie ja	10 41.7 50.0 20.8	9 37.5 56.3 18.8	5 20.8 41.7 10.4	24 50.0
	20 41.7	16 33.3	12 25.0	48 100

Man Whitney and Wilcoxon Rank Sum W Test: p= 0.76

3.5.2. Korrelationen

Bei den Berechnungen der Korrelationskoeffizienten ergaben sich signifikante Zusammenhänge nur noch für Alter und C-Peptid ($r=0.28$, $p<0.05$), systolischen Blutdruck und diastolischen Blutdruck ($r=0.59$, $p<0.001$), systolischen Blutdruck und Gewicht ($r=0.32$, $p<0.04$). Eine deutliche Tendenz zeigte sich beim systolischen Blutdruck und der OGTT ($r=0.28$, $p<0.08$). Gewicht korrelierte wieder signifikant mit C-Peptid ($r=0.43$, $p<0.003$), Cholesterin mit Triglyceriden ($r=0.36$, $p<0.01$), HDL-Cholesterin ($r=0.42$, $p<0.003$) und OGTT ($r=0.28$, $p<0.05$). Außerdem konnte noch ein Zusammenhang gesehen werden zwischen Triglyceriden und Kreatinin ($r=0.38$, $p<0.008$), HDL-Cholesterin und Harnsäure ($r=-0.30$, $p<0.04$) und Kreatinin und Harnsäure ($r=0.29$, $p<0.05$).

Tabelle 28/1: Korrelationskoeffizienten der Risikofaktoren für Makroangiopathie und deren Interkorrelationen in Gruppe III

	Alter (Jahre)	RRsyst. (mmHg)	RRdiast. (mmHg)	Gew.% (%)	Chol. (mg/dl)	TG (mg/dl)
MA	0.11 (0.39)	0.04 (0.79)	-0.48 (0.74)	0.12 (0.33)	-0.12 (0.92)	-0.07 (0.56)
Alter		-0.06 (0.70)	-0.12 (0.46)	0.12 (0.39)	-0.26 (0.07)	0.04 (0.81)
RRsyst.			0.59*** (0.001)	0.32* (0.04)	-0.07 (0.68)	-0.21 (0.19)
RRdiast.				0.21 (0.19)	-0.04 (0.81)	0.07 (0.69)
Gew.%					-0.12 (0.43)	0.05 (0.72)
Chol.						0.36** (0.01)

Tabelle 28/2:

	HDL (mg/dl)	Kreat. (mg/dl)	HS (mg/dl)	OGTT (mg/dl)	C-Peptid (pmol/l)
MA	0 (n.s.)	0.18 (0.16)	0.18 (0.16)	-0.08 (0.52)	0.07 (0.55)
Alter	-0.09 (0.52)	0.02 (0.89)	-0.06 (0.70)	-0.06 (0.67)	0.28* (0.05)
RRsyst.	0.09 (0.56)	-0.08 (0.63)	-0.01 (0.94)	0.28 (0.08)	0.04 (0.83)
RRdiast.	-0.24 (0.14)	0.12 (0.47)	0.15 (0.36)	0.24 (0.13)	0.14 (0.39)
Gew. %	-0.16 (0.29)	0.11 (0.47)	-0.05 (0.77)	0.14 (0.35)	0.43** (0.003)
Chol.	0.42** (0.003)	0.23 (0.11)	-0.08 (0.58)	0.28* (0.05)	-0.28 (0.06)
TG	-0.14 (0.34)	0.38** (0.008)	0.17 (0.25)	0.11 (0.46)	0.20 (0.17)
HDL		-0.20 (0.18)	-0.30* (0.04)	0.17 (0.24)	-0.16 (0.29)
Kreat.			0.29* (0.05)	0.27 (0.06)	0.18 (0.21)
HS				-0.05 (0.75)	0.23 (14)
OGTT					-0.11 (0.47)

3.5.3 ANOVA

3.5.3.1. ANOVA mit Kovarianzanalyse

In Gruppe III trennten Cholesterin ($p < 0.04$) und systolischer Blutdruck ($p < 0.09$) am ehesten die zu vergleichenden Gruppen mit und ohne Makroangiopathie. Alle anderen Variablen, einschließlich des Zwei-Stunden-Blutzuckerwertes im oralen Glucosetoleranztest waren nicht verschieden.

Tabelle 29: Univarianzanalyse mit 5 ausgewählten Kovariaten in Gruppe III

Variable	F-Test	p-Wert
Alter	0.11	0.74
RRsyst.	3.08	0.09
RRdiast.	0.07	0.79
Chol.	4.68	0.04*
TG	0.16	0.69
Main Effect	0.07	0.79

3.5.3.2. ANOVA ohne Kovarianzanalyse

In der Univarianzanalyse ohne Kovariate zeigt sich in Gruppe III nur für Cholesterin ein signifikanter Unterschied ($p < 0.04$), für alle anderen Variablen nicht.

Tabelle 30: Univarianzanalyse ohne Kovariate Gruppe III

Variable	F-Test	p-Wert
Alter	0.29	0.59
RRsyst.	0.03	0.87
OGTT	0.77	0.38
RRdiast.	0.51	0.48
Chol.	4.32	0.04*
TG	0.39	0.54
%Gewicht	0.84	0.37
HS	1.09	0.30
C-Peptid	2.18	0.15
HDL	0.28	0.60
Kreatinin	0.0003	0.99

3.5.4. MANOVA

Durch die nun sehr klein gewordenen n Zahlen (n= 36), war der Hotellings' Test nicht signifikant.

Tabelle 31: Multivarianzanalyse Gruppe III

	F	p
Hotellings' Trace criterion	0.80	0.64

3.5.5. Diskriminanzanalyse

In der alterskorrigierten Gruppe der 50 bis 69 jährigen waren die wichtigsten Risikofaktoren Cholesterin und C-Peptid.

Tabelle 32: Standardisierter Diskriminanzkoeffizient Gruppe III

Variable	Koeffizient
Cholesterin	0.88
C-Peptid	0.56
RRdiast.	0.53
Harnsäure	0.41
%Gewicht	0.41
HDL-Cholesterin	0.37
Alter	0.30
Kreatinin	0.21
RRsyst.	-0.16
OGTT	0.05
Triglyceride	-0.01

3.6. Ergebnisse Gruppe IV

3.6.1. Basisstatistik

Erweitert man die Gruppe der 50 bis 69 jährigen Patienten um die milden Diabetiker, so wird das Alter mit 57.2 Jahren vs 59.7 Jahren ($p < 0.04$) wieder unterschiedlich in den Gruppen mit und ohne Makroangiopathie. Nicht verschieden waren systolischer Blutdruck (130.4mmHG vs 139.2mmHG), diastolischer Blutdruck (78.8mmHg vs 77.3mmHg), Gewicht (123.1% vs 127.4%), Cholesterin 251.4mg% vs 248.9mg%), Triglyceride (168.1mg% vs 159.2mg%), HDL-Cholesterin (53.6mg% vs 52.2mg%), Kreatinin (1.01mg% vs 1.00mg%), Harnsäure (5.5mg% vs 6.4mg%) und OGTT (177.6mg% vs 180.9mg%). Eine deutliche Tendenz sah man beim C-Peptid (77.1pmol/ml vs 95.2pmol/ml).

Im Rauchverhalten waren keine Unterschiede zu beobachten
($p = 0.89$).

Tabelle 33/1: Basisstatistik für Gruppe IV (Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$)
Signifikanz (Student's t-Test)

	Alter (Jahre)	RRsyst. (mmHg)	RRdiast. (mmHg)	Gew.% (%)	Chol. (mg/dl)	TG (mg/dl)
MA nein n=33	57.21 ± 0.88	130.43 ± 3.08	78.75 ± 1.49	123.12 ± 3.89	251.42 ± 8.58	168.12 ± 14.92
MA ja n=35	59.74 ± 0.82	139.263 ± 4.39	77.31 ± 2.14	127.38 ± 4.62	248.94 ± 10.88	159.24 ± 15.77
Signi- p< fikanz	0.04	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 33/2:

	HDL (mg/dl)	Kreat. (mg/dl)	HS (mg/dl)	OGTT (mg/dl)	C-Peptid (pmol/l)
MA nein n=33	53.59 ± 2.88	1.01 ± 0.05	5.50 ± 0.36	177.58 ± 4.99	77.06 ± 8.48
MA ja n=35	52.15 ± 2.63	1.00 ± 0.03	6.43 ± 0.39	180.97 ± 5.98	95.21 ± 12.61
Signi- p< fikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 34: Rauchverhalten in den Makroangiopathiegruppen, Gruppe IV (Man Whitney and Wilcoxon Rank Sum W Test)

	jetzt(1)	früher(2)	nie(3)	
Makro	11	12	9	32
angio	34.4	37.5	28.1	48.5
pathie	47.8	48.0	50.0	
nein	16.7	18.2	13.6	
Makro	12	13	9	34
angio	35.3	38.2	26.5	51.5
pathie	52.5	52.0	50.0	
ja	18.2	19.7	13.6	
	23	25	18	66
	34.8	37.9	27.3	100.0

Man Whitney and Wilcoxon Rank Sum W Test: $p = 0.89$

3.6.2. Korrelationen

Signifikante Zusammenhänge zeigten sich hier nur bei systolischem und diastolischem Blutdruck ($r = 0.58$, $p < 0.001$), systolischem Blutdruck und OGTT ($r = 0.34$, $p < 0.01$), Gewicht und C-Peptid ($r = 0.41$, $p < 0.001$), Cholesterin und Triglyceriden ($r = 0.44$, $p < 0.001$), Cholesterin und HDL-Cholesterin ($r = 0.24$, $p < 0.05$) und Kreatinin und Harnsäure ($r = 0.41$, $p < 0.001$).

Tabelle 35/1: Korrelationskoeffizienten der Risikofaktoren für Makroangiopathie und deren Interkorrelationen in Gruppe IV

	Alter (Jahre)	RRsyst. (mmHg)	RRdiast. (mmHg)	Gew.% (%)	Chol. (mg/dl)	TG (mg/dl)
MA	0.20 (0.06)	0.15 (0.21)	-0.03 (0.78)	0.07 (0.50)	-0.03 (0.80)	0.05 (0.64)
Alter		0.07 (0.20)	-0.11 (0.43)	0.06 (0.63)	-0.19 (0.12)	0.01 (0.91)
RRsyst.			0.58*** (0.001)	0.20 (0.15)	-0.18 (0.21)	-0.20 (0.14)
RRdiast.				0.25 (0.07)	0.02 (0.90)	0.11 (0.43)
Gew.%					0.05 (0.71)	0.10 (0.41)
Chol.						0.44*** (0.001)

Tabelle 35/2:

	HDL (mg/dl)	Kreat. (mg/dl)	HS (mg/dl)	OGTT (mg/dl)	C-Peptid (pmol/l)
MA	-0.05 (0.64)	-0.06 (0.56)	0.17 (0.10)	0.01 (0.92)	0.08 (0.46)
Alter	-0.14 (0.26)	0.08 (0.51)	0.11 (0.41)	0.15 (0.23)	0.08 (0.51)
RRsyst.	0.03 (0.82)	-0.18 (0.20)	0.04 (0.81)	0.34** (0.01)	0.09 (0.51)
RRdiast.	-0.22 (0.11)	0.001 (0.99)	0.06 (0.67)	0.21 (0.13)	0.25 (0.07)
Gew. %	-0.15 (0.24)	0.09 (0.46)	0.008 (0.95)	0.09 (0.45)	0.41*** (0.001)
Chol.	0.24* (0.05)	0.18 (0.14)	-0.05 (0.72)	0.04 (0.73)	-0.19 (0.13)
TG	-0.23 (0.06)	0.22 (0.08)	-0.02 (0.85)	-0.006 (0.96)	0.14 (0.25)
HDL		-0.20 (0.11)	-0.22 (0.08)	0.13 (0.29)	-0.07 (0.56)
Kreat.			0.41*** (0.001)	0.04 (0.73)	0.10 (0.42)
HS				0.14 (0.27)	0.24 (0.06)
OGTT					0.13 (0.28)

3.6.3. ANOVA

3.6.3.1. ANOVA mit Kovarianzanalyse

Zog man den Einfluß von fünf ausgewählten Risikofaktoren auf die Entstehung einer Makroangiopathie ab, so trennte in Gruppe IV nur der systolische Blutdruck ($p < 0.03$) die Gruppen Makroangiopathie ja/nein. Die Blutzuckerspiegel waren nicht unterschiedlich

Tabelle 36: Univarianzanalyse mit fünf ausgewählten Kovariaten in Gruppe IV

Variable	F-Test	p-Wert
Alter	1.04	0.31
RRsyst.	5.25	0.03*
RRdiast.	0.05	0.82
Chol.	1.18	0.28
TG	0.01	0.92
Main Effect	0.000	0.99

3.6.3.2. ANOVA ohne Kovarianzanalyse

Ohne Berücksichtigung von Kovariaten waren Cholesterin ($p < 0.008$) und C-Peptid ($p < 0.04$) signifikant verschieden, alle anderen Variablen trennten die Gruppen nicht.

Tabelle 37: Univarianzanalyse ohne Kovariate Gruppe IV

Variable	F-Test	p-Wert
Alter	1.42	0.24
RRsyst.	1.96	0.17
OGTT	0.45	0.51
RRdiast.	0.23	0.64
Chol.	7.80	0.008**
TG	0.23	0.64
%Gewicht	0.32	0.57
HS	1.44	0.24
C-Peptid	4.49	0.04*
HDL	0.28	0.66
Kreatinin	0.96	0.33

3.6.4. MANOVA

Die Multivarianzanalyse war auch in Gruppe IV wegen der geringen Fallzahl nicht signifikant.

Tabelle 38: Multivarianzanalyse Gruppe IV

	F	p
Hotellings' Trace criterion	1.44	0.19

3.6.5. Diskriminanzanalyse

In Gruppe IV waren Cholesterin, systolischer und diastolischer Blutdruck sowie C-Peptid die wichtigsten Risikofaktoren, die die Entstehung einer Makroangiopathie förderten.

Tabelle 39: Standardisierter Diskriminanzkoeffizient
Gruppe IV

Variable	Koeffizient
Cholesterin	0.73
RRdiast.	0.67
RRsyst.	-0.61
C-Peptid	0.59
Triglyceride	-0.33
%Gewicht	-0.22
Harnsäure	-0.19
OGTT	0.16
Kreatinin	0.09
Alter	0.06
HDL-Cholesterin	-0.06

3.7. Interkorrelationen im Fettstoffwechsel

Da Triglyceride, Cholesterin und HDL-Cholesterin sich gegenseitig beeinflussen, ist die Bewertung einzelner Ergebnisse nicht einfach. Einen Überblick über die Wechselwirkungen der Lipidspiegel gibt Tabelle 40 a-d.

Tabelle 40: Interaktionen zwischen Cholesterin, Triglyceriden und HDL-Cholesterin, Signifikanz p in Klammern

Tabelle 40a: Gruppe I

	Cholesterin	HDL-Cholesterin
Triglyceride	0.26 (0.01)	-0.24 (0.02)
Cholesterin		0.43 (0.001)

Tabelle 40b: Gruppe II

	Cholesterin	HDL-Cholesterin
Triglyceride	0.32 (0.001)	-0.34 (0.001)
Cholesterin		0.28 (0.002)

Tabelle 40c: Gruppe III

	Cholesterin	HDL-Cholesterin
Triglyceride	0.36 (0.01)	-0.14 (0.34)
Cholesterin		0.42 (0.003)

Tabelle 40d: Gruppe IV

	Cholesterin	HDL-Cholesterin
Triglyceride	0.44 (0.001)	-0.23 (0.06)
Cholesterin		0.24 (0.05)

Signifikante Zusammenhänge bestehen demnach für Cholesterin- und Triglyceridspiegel (Gruppe I $r = 0.26$, $p < 0.01$; Gruppe II $r = 0.32$, $p < 0.001$; Gruppe III $r = 0.36$, $p < 0.01$; Gruppe IV $r = 0.44$, $p < 0.001$), sowie für Cholesterin und HDL-Cholesterin (Gruppe I $r = 0.43$, $p < 0.001$; Gruppe II $r = 0.28$, $p < 0.002$; Gruppe III $r = 0.42$, $p < 0.003$; Gruppe IV $r = 0.2$, $p < 0.05$). Zwischen Triglyceridspiegel und HDL-Cholesterin zeigte sich auch bei unserem Patientenkollektiv der bekannte negative Zusammenhang (Gruppe I $r = -0.24$, $p < 0.02$; Gruppe II $r = -0.34$, $p < 0.001$; Gruppe III $r = -0.14$, $p < 0.34$; Gruppe IV $r = -0.23$, $p < 0.06$).

4. DISKUSSION

4.1. Besprechung der bisher vorliegenden Studien

In einer Vielzahl klinischer und epidemiologischer Studien wurde der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Makroangiopathie z.T. bezogen auf die unterschiedlichen Manifestationsorte der gefäßschädigenden Wirkung (arterielle Verschlusskrankheit; Carotisstenose, koronare Herzkrankheit) untersucht (10, 16, 31, 34, 48, 52, 54). Sie alle belegen eindeutig die positive Korrelation zwischen Höhe des Blutglucosespiegels und dem Risiko einer Gefäßerkrankung. So fanden sich in einer Beobachtungsreihe von 1555 Autopsien bei 49.3% der Diabetiker schwere vaskuläre Schäden, bei Nichtdiabetikern hingegen waren es nur 24.5% (3). Herzinfarkt und koronare Herzkrankheit liegen beim Diabetiker vor dem 50. Lebensjahr an erster Stelle der Todesursachen. Wie eingangs schon erwähnt, wiesen Diabetiker in der prospektiven Framingham-Studie (57) mit einer Beobachtungszeit von 20 Jahren eine zwei- bis dreifach höhere Inzidenz von koronarer Herzerkrankung auf als Nichtdiabetiker. Frauen mit Diabetes haben im Gegensatz zu Stoffwechselgesunden eine nahezu gleich hohe Prävalenz an koronarer Herzkrankheit wie diabetische Männer (57). Goldenberg und Mitarbeiter fanden in einer repräsentativen Autopsiestudie bei 56% der diabetischen Männer und 43.9% der Frauen einen Myokardinfarkt, im Gegensatz zu 23.3% der Männer und 13.8% der Frauen ohne Diabetes mellitus (35). Nach der Framingham Studie erkrankten Diabetiker zwei- bis

dreimal häufiger an einer arteriellen Verschlusskrankheit als Nichtdiabetiker, das Gangränrisiko für diabetische Frauen jenseits des 40. Lebensjahres ist sogar 71 mal höher als bei Nichtdiabetikern (57). Aufgrund der schwierigen Diagnosestellung sind Zahlen für die Häufigkeit an cerebrovaskulären Erkrankungen bei Diabetikern weniger überzeugend. Autopsiestudien haben jedoch auch hier eine frühere und schwerere Arteriosklerose der Cerebralgefäße gezeigt (1, 3, 27, 37). Anscheinend besteht ein positiver Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Apoplex. Auch in den epidemiologischen Studien von Bedford, Tecumseh und Framingham wird die Hyperglycämie als eigener Risikofaktor herausgestellt (55, 57, 72). Auch Garcia et al (1974), Marks and Krall (1971), Pyörälä and Laakso (1983), und West (1978) (34, 69, 80, 104) beschreiben eine erhöhte Mortalitätsrate aufgrund von koronarer Herzerkrankung bei Diabetikern. Die Bedeutung des manifesten Diabetes mellitus für die Entwicklung einer Makroangiopathie ist unumstritten.

Es gibt jedoch nur einige wenige und widersprüchliche Arbeiten, die diese Fragestellung auch für die gestörte Glucosetoleranz (subklinischer Diabetes) untersuchen. So kommt die International Collaborative Group 1974 zu unterschiedlichen Aussagen (94). Die Ergebnisse der Whitehall Studie (32) und die Daten der Paris Prospective Study (20a, 23) lassen allerdings die Vermutung zu, daß ein Schwellenwert beim Zwei-Stunden-Blutzuckerwert im oralen Glucosetoleranztest existiert, oberhalb dem man eine Ver-

doppelung des Mortalitätsrisikos an koronarer Herzkrankheit beobachten kann. In der Whitehall-Studie (32) blieb das Ergebnis, daß oberhalb der 95% Perzentile der Blutzuckerverteilung (96mg/dl) ein verdoppeltes Mortalitätsrisiko an koronarer Herzkrankheit zu beobachten ist, auch noch bestehen, nachdem der Einfluß der anderen Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Nikotin) in einer Multivarianzanalyse abgezogen wurde. Die Paris Prospective Study (23) zeigte einen signifikanten Anstieg der Mortalitätsrate an koronarer Herzkrankheit mit dem Nüchterninsulinspiegel, allerdings fand sich kein eindeutiger Zusammenhang für den Zwei-Stunden-Blutglucose- und Plasmainsulinspiegel im oralen Glucosetoleranztest. Auch unter Berücksichtigung der anderen Risikofaktoren (Alter, Cholesterin, systolischer Blutdruck, Body mass index, Zigarettenkonsum und Triglyceride) und unter Weglassen der manifesten Diabetiker sah man im Cox Regressions Model (18) signifikante Korrelationen nur für systolischen Blutdruck, Rauchen, Cholesterin und Nüchterninsulinspiegel. Blutglucose wurde niemals statistisch signifikant. Allerdings war die Bedeutung des Risikofaktors Insulin annähernd ebenso groß wie die des systolischen Blutdrucks, Cholesterin und Nikotinkonsums (23). Da außer Nikotinkonsum alle drei Risikofaktoren - Insulin, systolischer Blutdruck und Cholesterin - mit dem steigenden Zwei-Stunden-Blutzuckerwert im oralen Glucosetoleranztest positiv korrelieren, sehen Eschwege und Mitarbeiter in der IGT einen Multiplikationsfaktor für das Mortali-

tätsrisiko an koronarer Herzkrankheit. Sie konnten dies aufgrund niedriger Fallzahlen jedoch in der Multivarianzanalyse statistisch nicht ausreichend belegen (23). Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß der Plasmainsulinspiegel ein sensitiverer Prädiktor für Arteriosklerose sein könnte als der Blutglucosespiegel.

Pan (74) untersuchte in einer großen prospektiven Studie (11220 Männer und 8030 Frauen) mit einem Beobachtungszeitraum von 9 Jahren, ob eine Geschlechtsabhängigkeit für das Mortalitätsrisiko an koronarer Herzkrankheit bei "asymptomatischer Hyperglycämie" besteht. Er fand für Frauen ein zwar nicht signifikant, aber doch im Trend ($p = 0.054$) erhöhtes unabhängiges Risiko. Bei Männern überwog der Einfluß der anderen Risikofaktoren. Zur Diagnose einer sogenannten asymptomatischen Hyperglycämie wurde jedoch im Gegensatz zu anderen internationalen Studien und den Empfehlungen der WHO (107) der Ein-Stunden-Blutzuckerwert nach einer Belastung mit 50g Glucose verwendet. In die Gruppe "asymptomatische Hyperglycämie" wurde aufgenommen, wer eine Stunde nach Belastung einen Blutglucosespiegel größer gleich 200 mg/dl aufwies. Dadurch sind die Ergebnisse nicht unmittelbar mit denen anderer Studien zu vergleichen. Möglicherweise könnte jedoch das Ergebnis dieser Studie auf das Vorhandensein zusätzlicher geschlechtsspezifischer Faktoren hindeuten. Fujimoto veröffentlichte 1987 eine Studie (30), in der 229 Patienten, (79 Nichtdiabetiker, 72 Patienten mit IGT und 78 mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus), hinsichtlich Retinopathie, Ne-

phropathie, Neuropathie, koronarer Herzkrankheit und arterieller Verschlusskrankheit untersucht wurden. Die Gruppeneinteilung erfolgte nach den Kriterien der WHO (107) nach einer Belastung mit 75g Glucose. Er fand bei keinem der Patienten mit subklinischem Diabetes eine Retinopathie oder Nephropathie. Hypertonie und arterielle Verschlusskrankheit fanden sich bei der IGT-Gruppe häufiger als bei Patienten mit normalem oralen Glucosetoleranztest, aber weniger häufig als bei Diabetikern. Auch zeigten sich häufiger ischämische EKG-Veränderungen bei Patienten mit IGT.

Bisherige Studien ergaben also widersprüchliche Ergebnisse, eine genaue Beantwortung der Frage nach der prognostischen Bedeutung einer gestörten Glucosetoleranz hinsichtlich des Makroangiopathierisikos ist also aus der Literatur nicht möglich.

4.2. Besprechung der eigenen Ergebnisse

Aufgabe der hier vorgelegten Studie war es zu untersuchen, ob bereits ein subklinischer Diabetes zu einem vermehrten Auftreten von Gefäßschäden führt. Für den manifesten Diabetes mellitus gibt es, wie oben aufgeführt (vgl. Abschnitt 4.1.), zahlreiche epidemiologische und klinische Studien (55, 57, 72), die diesen als eigenständigen Risikofaktor einer Angiopathie herausstellen. Für das diabetische Frühstadium (subklinischer Diabetes mellitus) gibt es jedoch nur wenige Arbeiten (vgl. Abschnitt 4.1.), die

den Zusammenhang mit der Makroangiopathie untersuchen (4, 20a, 23, 30, 32, 40, 42, 55, 72, 74, 80, 84, 94, 96). Trotz der in der letzten Zeit geäußerten Kritik an der diagnostischen Aussagekraft des oralen Glucosetoleranztestes (59) lohnt die Durchführung der Glucosebelastung nach wie vor. Hauptgründe hierfür sind das im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zehnfach bis zwanzigfach erhöhte Risiko später an einem manifesten Diabetes zu erkranken (40, 41, 93), sowie die in einigen Studien gefundene zweifach bis dreifach erhöhte Häufigkeit einer Makroangiopathie. Auch gibt es noch keine Untersuchungen, die einerseits alle wichtigen Manifestationsorte der Makroangiopathie erfassen und andererseits ein weitgehend vollständiges Risikoprofil mit berücksichtigen. In der hier vorgelegten Erhebung wurden alle wichtigen Manifestationsorte der Makroangiopathie erfaßt (periphere arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, extrakranielle Gefäßstenosen).

Da die Genese der Arteriosklerose multifaktoriell ist, wird die Beurteilung eines Risikofaktors natürlich erschwert. Nur aus der Bewertung des oralen Glucosetoleranztestes allein auf das Risiko der Entwicklung einer Makroangiopathie zu schließen ist sicher nicht gestattet. Alle Risikofaktoren müssen vielmehr im Zusammenhang gesehen werden. Hier wurden eine Vielzahl gesicherter und vermuteter Risikofaktoren erfaßt.

Zur Beurteilung bzw. Diagnostik von peripheren Strömungshindernissen stehen verschiedene invasive und nicht invasive Methoden zur Verfügung. Da sich invasive, direkte

Diagnostik bei präventiven Untersuchungen selbstverständlich verbietet, stellt die Ultraschall-Doppler-Methode aufgrund ihrer hohen Spezifität, Sensitivität und des geringen apparativen und zeitlichen Aufwands eine sehr gute Screeningmöglichkeit dar (8, 13, 109). Die alleinige Auskultation und Palpation der Fußpulse ist hier nicht ausreichend (105). Eine Kombination jedoch von Auskultation, Palpation, Ultraschall-Doppler-Methode und elektronischer Oszillographie vor und nach Belastung dürfte jedoch an Sensitivität und Spezifität absolut ausreichend sein (19). Auch das wohl seltene Zusammentreffen einer arteriellen Verschlusskrankheit im Stadium I und einer Mediasklerose, das zu einer falsch negativen Aussage im Ultraschall-Doppler führen kann, wird mit der elektronischen Oszillographie vor und nach Belastung sicher erfaßt. Ein zweiter wichtiger Manifestationsort der Makroangiopathie sind die Koronargefäße. Selbstverständlich ist es unmöglich alle Patienten einem Belastungselektrokardiogramm zu unterziehen, geschweige denn eine Herzkatheteruntersuchung durchzuführen. Für epidemiologische Studien werden daher bestimmte Charakteristika des Ruheelektrokardiogramms als hinweisend auf koronare Herzerkrankung herangezogen. Die Whitehall Kriterien (31) des Minnesota Codes (7) haben dabei häufig Anwendung gefunden. Mit der Doppler-Sonographie steht auch eine nicht invasive, hochvalide Untersuchungsmethode zur Erfassung von Karotisstenosen zur Verfügung. Epidemiologische Daten über die Häufigkeit des Vorliegens extrakranieller Gefäßstenosen las-

sen sich damit mit einer 90 prozentigen Sensitivität und Spezifität erreichen. In der Zusammenschau aller Untersuchungsverfahren Auskultation, Palpation, periphere Ultraschall-Doppler-Methode, EKG und Karotis-Doppler sollte es also möglich sein, einen Großteil der Patienten mit Makroangiopathie richtig zu diagnostizieren. Im folgenden sollen nun die Risikofaktoren einzeln diskutiert werden.

4.2.1. Alter

Alter als eine der Hauptursachen der Arteriosklerose ist seit langem bekannt. Die Beobachtung, daß mit zunehmendem Lebensalter auch die Häufigkeit der Gefäßkomplikationen bzw. -erkrankungen steigt, ist wohl allgemein geläufig. In unserer Erhebung war in Gruppe I (Zwei-Stunden-Blutzuckerwert im oralen Glucosetoleranztest $x: 140 \leq x \leq 199$, alle Altersklassen) das Alter mit 52.2 Jahren in der Untergruppe ohne Makroangiopathie signifikant niedriger als in der Untergruppe mit Makroangiopathie (Alter 58.2 Jahre) ($p < 0.007$) (siehe Tabelle 12/1). Dieser Unterschied wurde noch deutlicher in der Gruppe II, d.h. den Patienten mit einem Zwei-Stunden-Blutzuckerwert zwischen 140mg/dl und 260mg/dl (53.3 Jahre vs 60.2 Jahre, $p < 0.0001$) (siehe Tabelle 19/1). Dies deckt sich mit der Beobachtung, daß mit zunehmendem Alter auch die Glucosetoleranz abnimmt. Betrachtet man nun die Gruppe der 50-69jährigen, so ist das Alter in der Gruppe 140-199 mg/dl nicht mehr verschieden (57.3 Jahre vs 58.6 Jahre), bei dem Patientenkollektiv

dessen Blutzucker zwischen 140mg/dl und 260mg/dl liegt trennt jedoch mit 57.2 Jahren vs 59.7 Jahren ($p < 0.04$) trotz Beschränkung auf die Altersdekaden 5 und 6 das Alter wiederum die beiden Gruppen (siehe Tabellen 26/1 und 33/1). Lebensalter ist somit einer der wichtigsten ursächlichen Faktoren der Makroangiopathie und mit zunehmendem Alter nimmt die Häufigkeit der gestörten Glucosetoleranzen zu. Auf diesen Zusammenhang zwischen Alter und Ergebnis des oralen Glucosetoleranztests hat auch schon die National Diabetes Data Group hingewiesen (70). Auch die Berechnungen der Korrelationskoeffizienten erhärten diese Thesen. So bestehen bis auf Gruppe III signifikante Korrelationen zwischen Makroangiopathie und Alter (siehe Tabellen 14/1, 21/1, 28/1, 35/1). Auch Univarianz- und Multivarianzanalyse sowie Diskriminanzanalyse untermauern die herausragende Bedeutung des Risikofaktors Alter für Makroangiopathie. Der positive Zusammenhang zwischen Alter und Blutglucosespiegel im oralen Glucosetoleranztest konnte auch durch entsprechende signifikante Korrelationskoeffizienten nachgewiesen werden (siehe Tabellen 14/2, 21/2, 28/2, 35/2). Weiterhin bestanden signifikante Korrelationen zwischen Alter und Blutdruck und Alter und Cholesterin (siehe Tabellen 14/1, 21/1, 28/1, 35/1). Die Ergebnisse zeigen deutlich, wie schwer die Interpretation einzelner Faktoren ist.

4.2.2. Systolischer Blutdruck

Systolische Hypertonie - Risikofaktor oder Folge einer Makroangiopathie - diese Frage wird seit langem kontrovers diskutiert. Eindeutige Antworten ließen sich bisher nicht finden. Manifeste Diabetiker haben häufiger eine arterielle Hypertonie als Nichtdiabetiker (14, 20, 51, 53, 54, 76, 77). In unserem Patientenkollektiv scheint es im Gegensatz zur Schwabinger Studie (52) so zu sein, daß die isolierte systolische arterielle Hypertonie nicht unbedingt einer der Hauptrisikofaktoren der Makroangiopathie ist. Weder zeigten sich im t-Test Unterschiede (siehe Tabellen 12/1, 19/1, 26/1, 33/1), noch ergab die Berechnung der Korrelationskoeffizienten (siehe Tabellen 14/1, 21/1, 28/1, 35/1) statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen Makroangiopathie und systolischem Blutdruck. Nur in Gruppe I (Zwei-Stunden-Blutzuckerwert im oralen Glucosetoleranztest zwischen 140mg/dl und 199mg/dl) ergab die Univarianzanalyse für den systolischen Blutdruck Unterschiede in den Untergruppen mit und ohne Makroangiopathie (siehe Tabelle 15). Bei der Berechnung des standardisierten Diskriminanzkoeffizienten rangierte der systolische Blutdruck in Gruppe I an 4.Stelle, in Gruppe II und IV immerhin an 3.Stelle, in Gruppe III aber erst an 9. Stelle (siehe Tabellen 18, 25, 32, 39). Allerdings lagen die systolischen Blutdruckwerte im Mittel um 130mmHg, also deutlich unter den Mittelwerten der Studien, die eine deutlich positive Korrelation zwischen der systolischen

Hypertonie und dem Auftreten einer Makroangiopathie fanden (52, 53,). So lag z.B. in der Schwabinger Studie, in der die Hypertonie der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor beim manifesten Diabetes mellitus war, der mittlere systolische Blutdruck bei 150mmHg bis 160mmHg (52). Die positive Korrelation zwischen Alter und systolischem Blutdruck relativiert die Wertigkeit des systolischen Blutdrucks ein wenig, da die Patienten mit höherem systolischem Blutdruck im Schnitt auch älter sind (siehe Tabellen 14/1, 21/1, 28/1, 35/1). Zahlreiche Studien jedoch weisen eine signifikante positive Assoziation zwischen der Höhe des systolischen Blutdrucks, koronarer Herzkrankheit, cerebrovaskulären Komplikationen und arterieller Verschlusskrankheit, sowohl bei Diabetikern als auch für die Allgemeinbevölkerung nach (47, 49, 52, 55, 57). Da bei den von uns untersuchten Patienten der Blutdruck mit im Schnitt 130mmHg nur gering bzw. gar nicht erhöht war, überrascht dieser scheinbare Widerspruch jedoch nicht. Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß eine "kritische" Grenze der Höhe des systolischen Blutdrucks wohl jenseits 130mmHg aber noch unter 150mmHg liegen muß. Künftige Therapieziele sollten berücksichtigen, daß auch bereits systolische Werte über 150mmHg wohl signifikant häufiger mit dem Auftreten einer Makroangiopathie verknüpft sein können.

4.2.3. Diastolischer Blutdruck

Früher hielt man die systolische Hypertonie häufig für eine harmlose Form des Bluthochdrucks und den diastoli-

schen Blutdruck für den entscheidenden Risikofaktor der Makroangiopathie. Dies scheint schon aus rein mechanischen Überlegungen heraus nicht verständlich, da der sehr viel höhere systolische Blutdruck sicher auch ein höheres Verletzungspotential darstellt. In unserem Patientengut waren in keiner Gruppe signifikante Unterschiede für den diastolischen Blutdruck nachweisbar. Dies gilt sowohl für die Mittelwertberechnungen und t-Tests, als auch für Uni- und Multivarianzanalysen, sowie Korrelationsberechnungen (siehe Tabellen 12/1, 14/1, 15, 16, 19/1, 21/1, 22, 23, 26/1, 28/1, 29, 30, 33/1, 35/1, 36, 37). Dies stimmt gut mit den Ergebnissen der Whitehall Studie und der Schwabinger Studie überein die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen diastolischem Blutdruck und Gefäßkrankheiten finden konnten (31, 32, 52).

4.2.4. Gewicht

Es wird immer wieder behauptet, daß Übergewicht per se einen Risikofaktor für Gefäßerkrankungen darstellt. Die Syntropie von Adipositas und Diabetes mellitus ist seit langem bekannt (9, 29, 57, 78). In der vorliegenden Untersuchung konnte für das Gewicht kein Unterschied in den Gruppen mit und ohne Makroangiopathie nachgewiesen werden. Auffällig war jedoch, daß sich signifikant positive Korrelationen ergaben zwischen Gewicht und systolischem Blutdruck bzw. Gewicht und der Höhe des C-Peptid Spiegels und des diastolischen Blutdrucks (siehe Tabellen

14, 21, 28, 35). So ist der früher vermutete direkte gefäßschädigende Einfluß des Übergewichts wohl auf den der mit ihm assoziierten anderen Risikofaktoren zurückzuführen.

4.2.5. Lipidstoffwechsel

Der Einfluß von Lipidstoffwechselstörungen auf die Entwicklung einer Arteriosklerose wird kontrovers diskutiert. Einige Autoren betonen die überragende Bedeutung der Hypertriglyceridämie (6, 52, 87) zumindest beim manifesten Diabetiker, andere betonen wiederum die Wichtigkeit des Cholesterinspiegels als gesicherten Risikofaktor (32). Unbestritten scheint jedoch zu sein, daß erhöhte Fettwerte ein Risiko für Makroangiopathie darstellen.

Die Bedeutung von Triglyceridspiegel, Cholesterin und HDL-Cholesterin einzeln herauszuarbeiten ist auch wegen der hohen Interkorrelation der einzelnen Variablen nicht einfach (vgl. Abschnitt 3.7., Tabellen 40a-d). Hohe Triglyceridspiegel ziehen nicht in jedem Fall ein niedriges HDL-Cholesterin nach sich (r zwischen -0.14 und -0.34) (siehe Tabellen 40a bis 40d). Der signifikant positive Zusammenhang zwischen Cholesterin und HDL-Cholesterin (r zwischen 0.28 und 0.43) (siehe Tabellen 40a-d) deutet darauf hin, daß HDL-Cholesterin nicht per se der gefäßschützende Faktor ist. Neuere Untersuchungen scheinen dies zu bestätigen (64). Vielmehr scheint nur ein Teil des HDL-Cholesterins für die Protektion der Gefäße verantwortlich zu

sein. In unserem Patientenkollektiv erwies sich auch beim subklinischen Diabetiker die Höhe des Cholesterinspiegels als wichtigster gefäßschädigender Einzelfaktor. Cholesterin zeigte in der Varianzanalyse in Gruppe IV (Patienten mit einem Zwei-Stunden-Blutzuckerwert im oralen Glucosetoleranztest zwischen 140mg/dl und 260mg/dl, deren Alter zwischen 50 und 69 Jahre lag) einen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 37), in der Diskriminanzanalyse stand es an erster Stelle (siehe Tabelle 39). Auch bei den Lipidspiegeln muß man jedoch einschränkend sagen, daß die im Mittel nur gering erhöhten Konzentrationen (Cholesterin um 240mg/dl, Triglyceride um 170mg/dl) im Vergleich zu anderen Studien ein eventuell abweichendes Ergebnis begründen. Die im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nur gering erhöhten Lipidspiegel zeigen dennoch, daß nicht nur manifeste Diabetiker sondern auch Patienten mit einer gestörten Glucosetoleranz bezüglich ihres Fettstoffwechsels ein höheres Risiko aufweisen als "Nichtdiabetiker". Sie haben im Durchschnitt höhere Blutfettspiegel (32). Faßt man die Ergebnisse dieser und verschiedener anderer Studien zusammen (6, 32, 46, 52, 64, 87), so scheint sich folgendes herauszukristallisieren:

- erhöhte Serumlipidspiegel gehen mit einer erhöhten Rate von Gefäßerkrankungen, einer erhöhten Rate von Herz-Kreislauf-Komplikationen und einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher.

- hohe Triglyceridspiegel, hier insbesondere die Chylomikronen und das VLDL bedeuten ein besonders hohes atherogenes Risiko.
- Cholesterin ist auch beim subklinischen Diabetes mellitus einer der Risikofaktoren I. Ordnung
- hohe HDL-Spiegel alleine haben noch keine gefäßprotektive Wirkung, vielmehr muß hier weiter differenziert werden.
- Triglyceridspiegel unter 170mg/dl und Cholesterinspiegel unter 240mg/dl scheinen noch kein besonders erhöhtes Gefäßrisiko zu bedeuten.

4.2.6. Harnsäure und Kreatinin

In verschiedenen Studien wird Harnsäure als ein möglicher Risikofaktor dargestellt (26), andere Autoren wiederum billigen der Harnsäure nur die Rolle eines "Risikoindicators" zu. Aus diesem Grunde bezogen wir das eng mit der Harnsäure korrelierte Kreatinin in unsere Berechnungen mit ein. Es ergaben sich jedoch bei keiner Gruppe Hinweise für einen positiven Zusammenhang zwischen Makroangiopathie und Kreatinin. Es zeigte sich lediglich die erwartete positive Korrelation zwischen Kreatinin und Alter, sowie zwischen Kreatinin und Harnsäure (siehe Tabellen 14/2, 21/2, 28/2, 35/2).

Wie bereits oben dargelegt, ist die Bedeutung der Harnsäure in der Äthiologie der Arteriosklerose umstritten. In

neuerer Zeit wurden jedoch Untersuchungen veröffentlicht, die der Harnsäure unabhängig vom Körpergewicht die Rolle eines Risikofaktors der Makroangiopathie zuschreiben (26). In dieser Studie war ein signifikanter Einfluß der Harnsäure jedoch nicht zu sichern.

4.2.7. Oraler Glucosetoleranztest

Es war Ziel dieser Studie die Bedeutung des Zwei-Stunden-Blutzuckerwertes im oralen Glucosetoleranztest für die Entwicklung einer Makroangiopathie herauszuarbeiten. Wie schon in Abschnitt 4.1. angeführt, gibt es umfangreiche Arbeiten, die die Bedeutung der Glucose als gefäßschädigenden Faktor beim manifesten Diabetes untersuchen. Bisher gibt es noch kaum Daten über die Relevanz einer gestörten Glucosetoleranz. Die schon weiter oben erwähnten Langzeitstudien (Paris Prospective Studie, Bedford, Framingham und Tecumseh) (23, 55, 57, 72) konnten diese Frage ebenfalls nicht eindeutig beantworten.

Wir konnten weder in der Gruppe der subklinischen Diabetiker, noch in der Gruppe, in der milde manifeste Diabetiker mit eingeschlossen waren, einen Effekt sehen. Dieses negative Ergebnis mag an der Zusammensetzung des Patientenkollektivs liegen (23% Längsschnitt, 77% Querschnitt), da die Zahl der Patienten mit unbestimmter und möglicherweise kurzer Dauer der Kohlehydratstoffwechselstörung überwiegt. Schon ein manifester Diabetes mellitus setzt erst im Laufe von Jahren klinisch relevante Gefäßschäden. Studien bele-

gen die positive Korrelation von Diabetesdauer und Entwicklung einer Makroangiopathie (1, 11, 12, 88, 90). Ein subklinischer Diabetes wird daher über viele Jahre bestehen müssen, bevor seine postulierte gefäßschädigende Wirkung sichtbar wird. Auch wird der Effekt im Verhältnis zu den anderen Risikofaktoren eher gering sein, so daß zum Beweis oder zur Widerlegung der These der makroangiopathiefördernden Wirkung lange Beobachtungsdauer und große Fallzahlen zu fordern sind. Die Gruppe der hier erfaßten Patienten soll deshalb auch in einer Follow-up Erhebung bezüglich ihrer Stoffwechselsituation und ihres Gefäßstatus nachuntersucht werden. Möglicherweise kann die Frage einer makroangiopathiefördernden oder verursachenden Wirkung des subklinischen Diabetes dann beantwortet werden. Eine endgültige Beantwortung der Frage - "subklinischer Diabetes, ein Risikofaktor für Gefäßerkrankungen?" - kann mit den heute vorliegenden Daten noch nicht erfolgen.

4.2.8. C-Peptid

Manifeste Diabetiker, vor allem übergewichtige Typ-II-Diabetiker, aber auch übergewichtige Normalpersonen weisen sowohl nüchtern, als auch postprandial erhöhte Insulin- und C-Peptidspiegel auf. Dies führte zu der Theorie, daß die Hyperinsulinämie alleine eine Ursache der Arteriosklerose sein könnte (21, 71, 98). Die Busselton Studie (103) und eine finnische Studie (81) wiesen erhöhte Plasmainsulinspiegel als eigenständigen kardiovaskulären Risikofaktor nach. Auf diesen Zusammenhang wurde in der Lite-

ratur schon wiederholt hingewiesen (21, 71, 52, 98). So hatte in der Schwabinger Studie der C-Peptidspiegel etwa die gleiche Bedeutung wie Diabetesdauer und Serumcholesterinspiegel (52). Auch hier konnte in den Gruppen I ($p < 0.02$) und II ($p < 0.004$) (siehe Tabellen 12/2, 19/2) signifikante Unterschiede beim Nüchternspiegel des C-Peptids gefunden werden. Dementsprechend hoch fiel auch das Signifikanzniveau bei der Berechnung der Korrelationskoeffizienten aus (Gruppe I $r = 0.2$ $p < 0.02$; Gruppe II $r = 0.19$ $p < 0.009$) (siehe Tabellen 14/2, 21/2). Ähnliche Ergebnisse ergaben sich in Uni- und Multivarianzanalyse, sowie der Diskriminanzanalyse (siehe Tabellen 16, 18, 23, 25, 32, 39). Der C-Peptidspiegel erwies sich als einer der wichtigsten Risikofaktoren der Angiopathie bei subklinischen Diabetikern. Auffällig ist die fehlende Korrelation zum oralen Glucosetoleranztest und die hochpositive Assoziation zwischen C-Peptidspiegel und Übergewicht, die dem Faktor "Übergewicht" neue Bedeutung als Risikoindikator der Arteriosklerose verleiht. Gewichtsreduktion, die nicht nur die periphere Insulinresistenz und die Hyperinsulinämie bessert, sondern auch eine Senkung des Blutdrucks und in der Regel auch eine Besserung der Kohlehydrat- und Lipidstoffwechsellaage zur Folge hat, ist daher ganz offensichtlich der Schlüssel zu einer drastischen Senkung des Arterioskleroserisikos, obwohl es selbst kein eigenständiger Risikofaktor zu sein scheint.

4.2.9. Rauchen

Obwohl der Nikotinabusus zu den Risikofaktoren I. Ordnung für die Makroangiopathie gehört, konnten in der vorliegenden Untersuchung in keiner Gruppe Unterschiede im Rauchverhalten bei Patienten mit und ohne Makroangiopathie gesichert werden. Der Schluß - Rauchen ist kein Gefäßrisiko - ist trotzdem sicher nicht erlaubt, vielmehr dürfte dies ein zufälliges Ergebnis sein.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Manifeste Diabetiker weisen eine zwei- bis dreimal höhere Prävalenz der Makroangiopathie auf als stoffwechselgesunde Personen. Obwohl bisherige Untersuchungen widersprüchlich sind, wird dieser Zusammenhang auch für das Frühstadium des Diabetes mellitus, den subklinischen Diabetes, vermutet.

Es wurden 123 Patienten mit gestörter Glucosetoleranz (mittleres Lebensalter 56.6 ± 1.0 Jahre, $\bar{x} \pm \text{SEM}$), sowie 78 Personen mit normaler Glucosetoleranz und ähnlicher Altersstruktur (mittleres Lebensalter 51.2 ± 1.4 Jahre) untersucht. Definitionsgemäß waren von den 123 Patienten mit gestörter Glucosetoleranz, 96 nach den Kriterien der WHO von 1980 und 1985 dem subklinischen Diabetes zuzuordnen. Die Testung der Glucosetoleranz erfolgte mit einem standardisierten und validierten Provokationstest (100 g Oligosaccharidgemisch in 400 ml Flüssigkeit) unter Standardbedingungen über einen Zeitraum von 2 Stunden. Hinsichtlich der Makroangiopathie wurden alle wichtigen Manifestationsorte (eventuell bestehende koronare Herzerkrankungen, extrakranielle Gefäßstenosen, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) mit Ultraschall-Dopplermethoden, Elektrokardiogramm und elektronischer Oszillographie erfaßt. Definitionsgemäß wurde eine Makroangiopathie angenommen, wenn eine Ultraschall-Doppler-Untersuchung der Extremitäten oder im extrakraniellen Bereich einen pathologischen Befund ergab, bzw. ein pathologisches Elektro-

kardiogramm (Minnesota-Code) vorlag.

Die Patienten mit bzw. ohne Makroangiopathie wurden in folgenden Einzelgruppen ausgewertet:

Gruppe I: alle Altersklassen, 2-Stunden-Wert des oralen Glucosetoleranztests 140-199 mg/dl;

Gruppe II: alle Altersklassen, 2-Stunden-Wert des oralen Glucosetoleranztests 140-260 mg/dl;

Gruppe III: Lebensalter 50-69 Jahre , 2-Stunden-Wert des oralen Glucosetoleranztests 140-199 mg/dl;

Gruppe IV: Lebensalter 50-59 Jahre, 2-Stunden-Wert des oralen Glucosetoleranztests 140-260 mg/dl.

Zur Charakterisierung des Risikoprofils wurden neben Lebensalter, Körpergewicht und Rauchverhalten, der systolische und diastolische Blutdruck, der Grad der Glucosetoleranzstörung (2-Stunden-Blutglucosewert im oralen Glucosetoleranztest), Serumcholesterin, Serumtriglyceride, HDL-Cholesterin, C-Peptid im Serum, Serumharnsäure und Serumkreatinin erfaßt. Alle Daten wurden im Leibniz-Rechenzentrum der Bayerischen Akademie der Wissenschaften an einem Großrechner ausgewertet, wobei neben herkömmlichen statistischen Tests (Student's t-Test, Man-Whitney und Wilcoxon Rank Sum W Test), Chi-Quadrat-Analysen sowie Univarianz- und Multivarianzanalysen durchgeführt wurden. Personen mit gestörter Glucosetoleranz (Gruppe II) unterscheiden sich ebenso wie die Untergruppe mit einem nach WHO-Definition subklinischen Diabetes (Gruppe I) von der Gruppe der Normalpersonen zwar gering, jedoch signifikant in Lebensalter, Körpergewicht und systolischem Blutdruck.

In der Häufigkeit der Makroangiopathie besteht jedoch in beiden Gruppen kein Unterschied. Bei einer alterskorrigierten Gruppe (Gruppe III) ist im Vergleich zu einer entsprechenden Gruppe stoffwechselgesunder Normalpersonen die Arteriosklerose ebenfalls gleich häufig.

Analysiert man innerhalb der einzelnen Gruppen mit gestörter Glucosetoleranz Patienten mit bzw. ohne Makroangiopathie im Hinblick auf ihre Risikofaktoren, so zeigt sich folgendes Ergebnis: Wichtigster Risikofaktor in Gruppe I und II ist das Lebensalter, gefolgt von der Nüchternkonzentration des C-Peptids und dem systolischen Blutdruck. In der Gruppe der 50-69jährigen mit subklinischem Diabetes (Gruppe III), die sich nach Aufteilung in Untergruppen mit oder ohne Makroangiopathie im Alter nicht mehr statistisch unterscheiden, waren in der Diskriminanzanalyse Cholesterin und C-Peptid gefolgt von diastolischem Blutdruck die wichtigsten Risikofaktoren. In Gruppe IV (Alter 50-69 Jahre, Zwei-Stunden Blutzuckerwert im oralen Glucosetoleranztest 140mg% bis 260mg%) waren Cholesterin, gefolgt von diastolischem und systolischem Blutdruck die wichtigsten Risikofaktoren. Auffällig war die in allen Gruppen positive Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und dem 2-Stunden-Blutzuckerwert des oralen Glucosetoleranztests. Dagegen konnte ein Zusammenhang zwischen der Höhe des 2-Stunden-Werts im oralen Glucosetoleranztest und einer Makroangiopathie in dieser Querschnittsuntersuchung nicht gesichert werden. Auch dem Körpergewicht und den Serumtriglyceriden kommt nach den

Ergebnissen dieser Studie im Hinblick auf das Makroangiopathierisiko keine wesentliche Bedeutung zu.

Aufgrund der vorliegenden Querschnittsuntersuchung haben Patienten mit gestörter Glucosetoleranz im Vergleich zu Stoffwechselgesunden offenbar kein wesentlich erhöhtes Arterioskleroserisiko. Besteht eine beeinträchtigte Glucosetoleranz, bzw. ein subklinischer Diabetes, sind neben dem Lebensalter das Serumcholesterin, die Nüchternkonzentration des C-Peptids im Serum sowie der systolische Blutdruck wesentliche Risikofaktoren der Makroangiopathie.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Alex, M., E.K. Baron, H.T. Blumenthal, : An autopsy study of cerebrovascular accident in diabetes mellitus. Circulation 35 (1962), 663
2. Alexander, K., P. Nissen, H.J. Mitzkat, F. Hartmann: Der angiologische Status eines ambulanten diabetischen Krankengutes. Arch. klin. Med. 213 (1967), 173-196
3. Bell, E.T.: A post- mortem study of vascular disease in diabetes. A.M.A.Arch Path. 53 (1962), 444
4. Bell, E.T.: Atherosclerotic gangrene of the lower extremities in diabetic and nondiabetic persons. Amer. J. Clin. Path. 28 (1957), 27
5. Bell, E.T.: Incidence of gangrene of extremities in non diabetic and diabetic persons. Arch. Path. 49 (1950), 469-457
6. Biermann, E.L.: Atherosclerosis and lipoproteins in diabetes mellitus. Diabetes 28 (1979), 580-585
7. Blackburn, H., A. Keys, E. Simonson, P. Rantaharyu, S. Punsar: The electrocardiogramm in population studies. A classification system. Circulation 21 (1960), 1160-1175
8. Bollinger, A., F. Mahler, O. Zehender: Kombinierte Druck- und Durchflußmessungen in der Beurteilung arterieller Durchblutungsstörungen. Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 1039-1043

9. Bouchardat, A.: De la glucosurie ou diabete sucre. Paris, 1875
- 10 Bradley, R.F.: Cardiovascular disease. In: Joslin's Diabetes mellitus. 7th. ed., ed. by Marble, A., White, P., Bradley, R.F., Krall, L.P. Lea & Febiger, Philadelphia 1971, 415
11. Brandmann, O., W. Redisch: Incidence of peripheral vascular changes in diabetes mellitus. Diabetes 2 (1953), 194-198
12. Bryfogle, J.W., R.F. Bradley: The vascular complications of diabetes mellitus. A clinical study. Diabetes 6 (1957), 159-167
13. Carter, S.A.: Clinical measurement of systolic pressure in limbs with arterial occlusive disease. JAMA 207 (1969), 1869-1872
14. Christlieb, A.R.: The hypertension of diabetes. Diabetes Care 5 (1982) 50
15. Cohen, E., P. Burns: SPSS-MANOVA-Multivariate Analysis of Variance and Covariance. Evansotn III., Northwestern-University, Vogelback Computing Centre, 1977, pp38-61
16. Colwell, J.A., M. Lopes-Virella, P.V. Halushka: Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes mellitus. Diabetes Care 4 (1981), 121-133

17. Conrad, M.C.: Large and small artery occlusion in diabetics and nondiabetics with severe vascular disease. *Circulation* 36 (1967), 83-91
18. Cox, D.R.: Analysis of binary data, Methuen, London 1970
19. Da Silva, A., L.K. Widmer: Periphere arterielle Verschlusskrankheit Frühdiagnose, Häufigkeit, Verlauf, Bedeutung, Beobachtung bei 2630 Männern. Basler Studie I-III Hans Huber, Bern-Stuttgart-Wien, 1979
20. Drury, P.L.: Diabetes and arterial hypertension. *Diabetologia* 24 (1983) 1
- 20a. Ducimetiere, P., E. Eschwege, L. Richard, J. Claude, J. Elgrish: Relationship of glucose tolerance to ECG abnormalities and to annual mortality from cardiovascular disease: Results of the Paris Prospective Study, *J. Chron. Dis.* 32 (1979), 759-766
21. Ducimetiere, P., E. Eschwege, L. Papoz, L. Richard, J.R. Claude, G. Rosselin: Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle aged population. *Diabetologia* 19 (1980), 205-210
22. Entmacher, P.S., H.F. Root, H.H. Marks: Longevity of diabetics in recent years. *Diabetes* 13 (1964) 373

23. Eschwege, E., J.L. Richard, N. Thibault, P. Ducimetiere, J.M. Warnet, J.R. Claude, G.E. Rosselin: Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, ten years later. In: E.F. Pfeiffer, H.U. Janka, E. Standl, H. Mehnert, M.B. Lipsett, D.W. Hekel, S. Taylor (Hrsg): Macrovascular Disease in Diabetes mellitus. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1985
24. European Study Group for Diabetes Epidemiology, Keen H., R.J. Jarrett, K.G.M.M. Alberti: Diabetes mellitus: A new look at diagnostic criteria. Diabetologia 16 (1979), 283
25. Everitt, B.S.: A Monte Carlo investigation of the robustness of Hotelling's one- and two-sample T^2 tests. J. Am. Statist. Assoc. 74 (1979), 48-51
26. Fessel, W.J.: High uric acid as an indicator of cardiovascular disease Independence from obesity. Am. J. Med. 61 (1980), 401-404
27. Flora, G.C., A.B. Baker, R.B. Loewensow, A.C. Klassen: A comparative study of cerebral atherosclerosis in males and females. Circulation 38 (1968) 859
28. Flückiger, R., K.H. Winterhalter: In vitro synthesis of hemoglobin A_{1C}. FEBS Lett. 71 (1976), 356-360
29. Frerichs, F.T.: Über den Diabetes mellitus. Berlin 1884

30. Fujimoto. W.Y., D.L. Leonetti, J.L. Kinyoun, W.P. Shuman, W.C. Stolov, P.W. Wahl: Prevalence of complications among second generation Japanese-American men with diabetes, impaired glucose tolerance, or normal glucose tolerance. *Diabetes* 36 (1987), 730-739
31. Fuller, J.H., P. McCartney, R.J. Jarrett, H. Keen, G. Rose, H.J. Shipley, P.J.S. Hamilton: Hyperglycemia and coronary heart disease: The Whitehall-Study. *J. Chron. Dis.* 32 (1979), 721-718
32. Fuller, J.H., M.J. Shipley, G. Rose, R.J. Jarrett, H. Keen: Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance: The Whitehall-Study. *Lancet* 1 (1980), 1373
33. Ganda, O.M.: Pathogenesis of macrovascular disease in the human diabetic. *Diabetes* 29 (1980), 931-942
34. Garcia, M.J., P.M. McNamara, T. Gordon, W.B. Kannel: Morbidity and mortality in diabetics and in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 23 (1974) 105-111
35. Goldenberg, S., M. Alex, H.T. Blumenthal: Sequelae of atherosclerosis of the aorta and coronary arteries. A statistical study in diabetes mellitus. *Diabetes* 7 (1958), 98
36. Goldstein, J.L., Y.K. Ho, M.S. Brown, T.L. Innerarity, R.W. Mahley: Cholesteryl ester accumulation in macrophages resulting from receptor-mediated uptake of β -VLDL. *J.*

Biol. Chem. 255 (1980), 1839

37. Grunnet, M.L.: Cerebrovascular disease: Diabetes and cerebral atherosclerosis. *Neurology* 13 (1963) 486

38. Haimovici, H.: Patterns of arteriosclerotic lesions of the lower extremity. *Arch. Surg.* 95 (1967), 918-922

39. Harris, M.I., W.C. Hadden, W.C. Knowler, P.H. Bennet: Prevalance of diabetes and impaired glucose tolerance and Plasma glucose levels in U.S. population, aged 20-74 years *Diabetes* 36 (1987), 523-534

40. Haslbeck, M.: Diagnostische Probleme beim Diabetes mellitus *Internist* 22 (1981), 187-196

41. Haslbeck, M., H. Mehnert: Diagnose und Differentialdiagnose. In: H. Mehnert, K. Schöffling (Hrsg.): *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 2.Auflage Thieme, Stuttgart (1984), 100-137

42. Hawthorne, V.M., W.H. Gilmour: Relationship of glucose to prevalence of ECG abnormalities at baseline and to 6-year mortality in scottish males aged 45-65 years. *J. Chron. Dis.* 32 (1979), 787-796

43. Heding, L.G.: Radioimmunological determination of human C-peptid in serum. *Diabetologia* 11 (1975) 541-548

44. Heyden, S.: *Präventive Kardiologie*. (1981) Studienreihe Boehringer Mannheim, 101-108

45. Hilson, R.M., T.D.R. Hockaday, J.I. Mann, D.J. Newton: Hyperinsulinaemia is associated with development of electrocardiographic abnormalities in diabetics. Diabetes Res. 1 (1984) 143-149
46. Hulley, S.B., R.H. Rosenman et al.: Epidemiology as a guide to clinical decisions: the association between triglyceride and coronary heart disease. N. Engl. J. Med. 302 (1980), 1383-1389
47. Janka, H.U., P.Grünwald, G. Waldmann, E. Standl, H. Mehnert: 5-Jahres-Mortalität von ambulanten Diabetikern und assoziierte kardiovaskuläre Risikofaktoren: Die Schwabinger Studie zur Makroangiopathie bei Diabetikern. Akt. Endokr. Stoffw. 3 (1982), 65
48. Janka, H.U., E. Standl, H. Mehnert: Peripheral vascular disease in diabetes mellitus and its relation to cardiovascular risk factors: Screening with the Doppler ultrasonic technique Diabetes care 3 (1980), 207-213
49. Janka, H.U., P. Grünwald, G. Waldmann, E. Standl, H. Mehnert: Karotisstenosen, kardiovaskuläres Risikoprofil und assoziierte Makroangiopathie bei ambulanten Diabetikern: Die Schwabinger Studie zur Makroangiopathie bei Diabetikern. Vasa 11 (1982) 2, 111-116
50. Janka, H.U., P. Grünwald, G. Waldmann, E. Standl, H. Mehnert: Das Ruhe-EKG als Indikator für Gefäßveränderungen beim Diabetiker Med. Klin. 77 (1982), 219-223 (Nr.7)

51. Janka, H.U.: Hypertonie bei Diabetikern D. inf. Arzt 18 (1981), 69-75
52. Janka, H.U.: Herz-Kreislaufkrankheiten bei Diabetikern Schwabinger Studie, Urban und Schwarzenberg 1986
53. Janka, H.U., E. Standl, G. Bloss, F. Oberparleiter, H. Mehnert: Zur Epidemiologie der Hypertonie bei Diabetikern. Dtsch. med. Wschr. 103 (1978), 1549
54. Jarrett, R.J., H. Keen, R. Chakrabarti: Diabetes, hyperglycaemia and arterial disease. In: H. Keen, J. Jarrett (eds.) Complications of diabetes, 2nd edn. Edward Arnold, London, 179-204
55. Jarrett, R.J., P. McCartney, H. Keen: The Bedford Survey: Ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. Diabetologia 22 (1982), 79-84
56. Kageyama, N.: A direct colorimetric determination of uric acid in serum and urine. Clin. Chem. Acta 31 (1971) 421
57. Kannel, W.B., D.L. McGee: Diabetes and glucose tolerance as risk factors of cardiovascular disease: The Framingham Study Diabetes Care 2 (1979), 120-126
58. Keen, H., Jarrett, R.J.: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes: 2. Macrovascular disease

prevalence Diabetes Care 2 (1979) 187

59. Keen, H., R.J. Jarrett, K. Alberti: Diabetes mellitus in a new look at diagnostic criteria. Diabetologia 16 (1979), 283-285

60. Kessler, I.I.: Mortality experience of diabetic patients. A twenty-six year follow-up-study. Amer. J. Med. 51 1971, 715

61. Knick, B.: Adipositas, Arteriosklerose und Diabetes mellitus. Klinische Indizien für nutritive Pathomechanismen der Zivilisationskrankheiten. Med. Welt 18 (1968) 2783-2787

62. Kriessman A., A. Bollinger in: Ultraschall-Doppler-Diagnostik in der Angiologie, Thieme Verlag 1978

63. LeCompte, P.M.: Vascular lesions in diabetes mellitus. J. chron. Dis. 2 (1955), 178-219

64. Lees, R.S., A.M. Lees: High-density lipoprotein and the risk of atherosclerosis. New Engl. J. Med. 306 (1982), 1546-1547

65. Lopes-Virella, M.F., P. Stone, S. Ellis, J.A. Colwell: Clin. Chem. 23 (1977), 882

66. Lundbaek, K.: Das spät-diabetische Syndrom - Angiopathia diabetica. Erg. inn. Med. Kinderheilkunde (N.F.) 8 (1957), 1-31

- 67 Mahley, R.W.: Cellular and molecular biology of lipoproteins metabolism in atherosclerosis. Diabetes 30, Suppl. 2 (1981), 60-65
68. Marks, H.H.: Longevity and mortality of diabetics. Amer. J. publ. Hlth. 55 (1965), 416
69. Marks, H.H., L.P. Krall: Onset, course, prognosis and mortality in diabetes mellitus. In: Joslin's Diabetes mellitus, ed. by Marble, A., P.White, R.F. Bradley, L.P. Krall, Lea & Febiger, Philadelphia (1971), 209
70. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance, Diabetes 28 (1979), 1039-1057
71. Nikkilä, E.A., T.A. Miettinen, M.R. Vesenne, R. Pelkonen: Plasma insulin in coronary heart disease. Lancet 2 (1965), 508-511
72. Ostrander, L.D. jr., T. Francis jr., N.S. Mayner, M.O. Kjelsberg, F.H. Epstein: The relation of cardiovascular disease to hyperglycemia. Ann. intern. Med. 62 (1965), 1188-1198
73. Pagnan, A., R.J. Havel, J.P. Kane, L. Kotite: Characterisation of human VLDL containing two electrophoretic populations. J. Lipid Res. 18 (1977) 613
74. Pan, W.-H., L.B. Cedres, K. Liu, A. Dyer, J.A. Schoenberger, R.B. Shekelle, R. Stamler, D. Smith, P. Collette,

J. Stamler: Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. *Am. J. of Epid.* 123 (1986), 504-516

75. Panzram, G., R. Zabel-Langhenning: Prognosis of diabetes mellitus in a geographically defined population. *Diabetologia* 20 (1981), 587-591

76. Pell, S., C.A. d'Alonzo: Factors associated with long-term survival of diabetics. *J. Amer. med. Ass.* 214 (1970), 1833

77. Pell, S., C.A. d'Alonzo: Some aspects of hypertension in diabetes mellitus. *J. Amer. med. Ass.* 202 (1967), 104

78. Petzoldt, R., E. Haupt: Zur Häufigkeit und Bedeutung der Adipositas bei Diabetikern. *Med. Welt* 32 (1981), 1737-1740

79. Porte, D. jr., J.D. Bagdade: Human insulin secretion. An integrated approach. *Ann. Rev. Med.* 21 (1971), 219-240

80. Pyörälä, K., E. Savolainen, E. Lehtovirta, S. Punsar, P. Siltanen: Glucose tolerance and coronary heart disease: Helsinki Policemen Study. *J. Chron. Dis.* 32 (1979), 729-745

81. Pyörälä, K: Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes*

Care 2 (1979), 131-141

82. Pyörälä, K., E. Savolainen, S. Kankola, J. Haapakoski:
High plasma insulin as coronary heart disease risk factor.
In: E. Eschwege, : Advances in diabetes epidemiology.

Inserm Symposium 22, Elsevier Biomedical, Amsterdam
(1982), 143-148

83. Reimer, F., D. Wernheimer, B. Friedrich, J. Lange,
P.C. Maurer, H.M. Becker: Extrakranielle Karotisstensen
und ihre sonographische Diagnose. Med. Klin. 75 (1980),
32-34 (Nr.1)

84. Reunanen, A., K. Pyörälä, A. Aromaa, J. Maatala, P.
Knekt: Glucose tolerance and coronary heart disease in
middle aged Finish men: Social Insurance Institutions
Coronary Heart Disease Study. J. Chron. Dis. 32 (1979).
747-758

85. v. Reutern, G.-M., H.J. Büdingen, M. Hennerich, H.-J.
Freud: Diagnose und Differenzierung von Stenosen und Ver-
schlüssen der Arteria carotis mit der Doppler-Sonographie.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 222 (1976) 191

86. Roeschlau, P.: Cholesterinesterase: Cholesterin oxyda-
se-Farbreaktion. Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 12 (1974)
403

87. Santen, R.J., P.W. Willis, S.S. Fajans: Atherosclero-
sis in diabetes mellitus. Arch. Intern. Med. 130 (1972),

88. Schliack, V.M., H. Anders, H. Thielke, R. Zegenhagen: Cause of death of Berlin diabetics related to diabetes duration and type of therapy. In: Diabetes epidemiology in Europe (ed. H. Gutschke, H.D. Holler). Thieme, Stuttgart (1975), 139-141
89. Schmidt, F.H. in Pfeiffer, E.F.: Handbuch des Diabetes mellitus, Bd.II, J.F. Lehmann, München (1971), 938
90. Schoop, W.: Bedeutung der arteriellen Hypertonie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit der Beine und Einfluß auf die Behandlung. In: Hypertonie-Risikofaktor in der Angiologie, Hrsg. E. von Zeitler, Witzstrock, Baden-Baden (1976), 163
91. Schoop, W., H.-J. Gerhard, U. Roth: Häufigkeit klinisch nachweisbarer Lumeneinengung großer Arterien bei Diabetikern. Med. Klin. 62 (1967), 825-828
92. Seelig, H.P., H. Wüst: Die Kreatininbestimmung mit der Jaffe-Reaktion. Ärztl. Lab. 15 (1969), 34-39
93. Silberhorn, H.: Untersuchungen zur prognostischen Bedeutung des oralen Glucosetoleranztests (Diss.)
94. Stamler, R., J. Stamler, (eds.): Asymptomatic hyperglycemia and coronary-heart-disease. J. Chron. Dis. 32 (1979), 683-837

95. Steiner, G.: Diabetes and atherosclerosis: an overview
Diabetes 30, Suppl. 2 (1981), 1-7
96. Stenhouse, N.S., B.P. Murphy, T.A. Welborn: Busselton
Population Study: Risk associated with asymptomatic hyper-
glycemia. J. Chron. Dis 32 ((1979). 693-698
97. Stout, R.W.: Diabetes and atherosclerosis - the role
of insulin. Diabetologia 16 (1979), 141
98. Stout, R.W.: The role of insulin and atherosclerosis
in diabetics and nondiabetics. Diabetes 30/2 (1981), 54
99. Trinder, P.: Am. Clin. Biochem. 6 (1969), 24
100. Tunbridge, W.M.G.: Factors contributing to deaths of
diabetics under fifty years of age. Lancet 2 (1981), 569
101. Wahlefeld, A.W.: in Bergmeyer, H.U: Methoden der
enzymatischen Analyse. 3. Aufl., Bd. II, Verlag Chemie,
Weinheim (1974), 1878
102. Weisweiler, O., M. Drosner, P. Schwandt: Dietary
effects on very low-density lipoprotein in type 2 (non-
insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 23
(1982), 101-104
103. Welborn, T.A., K. Wearne: Coronary heart disease
incidence and cardiovascular mortality in Busselton with
reference to glucose and insulin concentrations. Diabetes
Care 2 (1979), 154-160

104. West, K.M.: Epidemiology of diabetes and its vascular lesions. Elsevier North-Holland, Inc. (New York), 1978
105. Widmer, L.K., M. Cikes, P. Kolb, H. Ludin, M. Elke, H.E. Schmitt: Zur Häufigkeit des Gliedmaßenarterienverschlusses bei 1864 berufstätigen Männern. Basler Studie II. Schweiz. med. Wschr. 97 (1967), 102-105
106. Wollenweber, J., P. Doenecke, H. Greten, R. Hild, F. Nobbe, F.H. Schmitt, E. Wagner: Zur Häufigkeit von Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Diabetes mellitus, Hypertonie und Übergewicht bei arterieller Verschlusskrankheit. Dtsch. med. Wschr. 96 (1971), 103-107
107. World Health Organisation Technical Report, Series 727. (1985) Diabetes mellitus, Report of a WHO Study Group, Geneva
108. World Health Organization: Monograph series No. 56, Geneva, 1968 (Annex 6), 172-174
109. Yao, S.T., J.T. Hobbs, W.T. Irvine: Ankle systolic pressure measurement in arterial disease affecting the lower limbs. Brit. J. Surg. 56 (1969), 676-678
110. Zimmet, P., H. King, L. Taylor, L. Raper, B. Balkan, J. Borger, N. Heriot, K. Thoma: The high prevalence of diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and diabetic retinopathy in Nauru- the 1982 Survey, Diabetes research 1 (1984), 13-18

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Mehnert für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit an der III. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München Schwabing und der Forschergruppe Diabetes. Sehr herzlich danke ich Herrn Prof. Dr. M. Haslbeck für die Überlassung des Themas und die wertvolle Betreuung. Allen Patienten, die diese Arbeit erst ermöglicht haben, sei an dieser Stelle ebenfalls gedankt. Herrn Dr. Enno Jörn danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung. Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. Everts und Herrn Privtdozenten Dr. H. U. Janka für die Mithilfe bei der Erhebung der Daten bedanken. Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern und meiner Frau Anne danken, die mir immer zur Seite gestanden und bei Schreib- und Korrekturarbeiten geholfen haben.

LEBENS LAUF

Name: Peter Karl Rupp

Geboren: am 15.11.1958 in München

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: verheiratet seit dem 06.04.1984
mit Annegret Rupp, geb. Bornhof,
Studentin
geb. 19.03.1959 in München

Eltern: Werner Rupp, Bauingenieur,
geb. 13.09.1926 in Rückersdorf/Ofr.
und Irmgard Rupp, geb. Maier,
Presse-Sachbearbeiterin,
geb. 18.06.1931 in München

Ausbildung: Volksschule
1965 bis 1969 Volksschule 1 an der
Ridlerstrasse, 8000, München 12

Gymnasium
1969 bis 29.06.1978 Klenze-Gymnasium
München, Wackersbergerstr. 59,
8000 München 70

Hochschulstudium

01.11.1978 bis 1984 Studium der Human-
medizin an der Ludwig-Maximilians-
Universität, München, Geschwister-
Scholl-Platz 1, 8000 München 22

Zusätzliche Weiterbildung:

1979 bis 1983 Arbeit als studentische
Pflegekraft auf der Intensivstation
der Medizinischen Klinik Innenstadt

Approbation

erteilt am 29.10.1984

Prüfung als Taucherarzt

im Mai 1985 abgelegt

Promotion

im Oktober 1987 eingereicht

Grundwehrdienst:

03.12.1984 bis 18.12.1984

Grundausbildung als Stabsarzt an der
Sanitätsakademie der Bundeswehr
Neuherbergstr. 11, 8000 München 45

19.12.1984 bis 14.01.86

Truppenarzt Pionierlehrbataillon 220
Domagkstr. 33, 8000 München 40

Arztliche Weiterbildung: 15.01.1986 bis 30.03.87

Stipendiat des Max-Planck-Institutes
München und Mitglied der Forscher-
gruppe Diabetes,

Prof. Dr. H. Mehnert,

Kölner Platz 1, 8000 München 40

01.04.87 bis 30.06.87

III. Medizinische Abteilung

des Krankenhauses München-Schwabing

Chefarzt Prof. Dr. H. Mehnert

Kölner Platz 1, 8000 München 40

01.07.87 bis 31.07.1987

Forschergruppe Diabetes

Prof. Dr. H. Mehnert

Kölner Platz 1, 8000 München 40

seit 01.08.1987

Sonderforschungsbereich 0207

der Universität München und

Forschergruppe Diabetes

Prof. Dr. H. Mehnert

Kölner Platz 1, 8000 München 40

